



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

NEOPLASIAS SINONASAIS CANINAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ESTUDO DE  
CASOS

SOFIA MAFALDA RAMOS LEAL

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia  
Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho  
Dr. Joaquim Garcia Pereira Henriques

ORIENTADOR

Dr. Joaquim Garcia Pereira Henriques

CO-ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

2017

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

NEOPLASIAS SINONASAIS CANINAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ESTUDO DE  
CASOS

SOFIA MAFALDA RAMOS LEAL

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

Dr. Joaquim Garcia Pereira Henriques

ORIENTADOR

Dr. Joaquim Garcia Pereira Henriques

CO-ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

2017

LISBOA

---

## Agradecimentos

---

Agradeço ao meu Orientador, Dr. Joaquim Henriques, por ter proporcionado a oportunidade de estagiar com a equipa do HVB (Hospital Veterinário Berna), pela partilha preciosa de conhecimentos, pelo incentivo e pelo apoio. Obrigada pelo ótimo sentido de humor que o acompanha em qualquer situação. Muito obrigada pela generosidade, carinho e paciência, características presentes em todas as suas relações pessoais e "animais". Obrigada por, pela sua paixão e dedicação, me ter incutido inesperadamente um gostinho muito especial pela Oncologia Veterinária.

Agradeço ao Professor Doutor José Henrique Duarte Correia por ter aceite colaborar como meu coorientador, toda a ajuda, disponibilidade, simpatia, todo o tempo despendido e dedicação. Muito obrigada, Professor por me ter orientado na escolha do meu caminho.

Agradeço a toda a equipa do HVB pela excelência profissional.

Ao Dr. Ricardo Felisberto pela alegria e disponibilidade total para partilhar toda a informação. À Dr<sup>a</sup>. Margarida Marques por me ter proporcionado a oportunidade de participar ativamente em muitos procedimentos práticos. Ao Dr. Miguel Moura Esteves por toda a partilha de informação, pela compaixão e carinho, pelo sentido humor e pela companhia. Por último, mas não menos importante, um grande obrigada à Dr<sup>a</sup>. Patrícia Duarte e à Dr<sup>a</sup>. Tânia Sena, por toda a informação partilhada, por toda a confiança depositada nas minhas capacidades, pela preocupação genuína e apoio contínuo, pelo bom humor e pela dedicação incansável aos seus pacientes.

Às divertidas Enfermeiras Veterinárias, Margarida Sousa, Fátima Ferro, Liliana Sousa, Suse Correia, Joana Farinha por todo o aconselhamento e ajuda. Ao João Alves, por ser quem é.

Agradeço também às minhas colegas de estágio com quem tive oportunidade de partilhar conhecimentos e experiências.

Aos meus colegas de curso, ao Décio e à sua lindíssima família, à Susana, à Marta, à Maria e ao Samuel por me acompanharem neste percurso sempre com muita amizade, união e dedicação.

A todos os meus grandes amigos. À Isabel, a irmã que me escolheu, por caminhar fiel e carinhosamente ao meu lado há quase duas décadas. Ao Diogo. À Carla e ao Tiago pela amizade.

À família D'Orey, também a minha família, por todo o apoio, afecto e amizade.

À minha família Leal por me proporcionar a oportunidade tardia de seguir finalmente o meu sonho. Muito obrigada Avó Beatriz, Tia Paula, Mãe Renata. Aos meus primos Francisco, João e Beatriz pelas brincadeiras maravilhosas.

Ao Donut, o rafeiro que nos resgatou, pelo seu amor incondicional.

Ao meu marido Vasco, fonte do meu orgulho, admiração e inspiração. Meu pilar. Obrigada.



## RESUMO

### Neoplasias sinonasais caninas: revisão bibliográfica e estudo de casos

As neoplasias sinonasais caninas são raras constituindo cerca de 1 a 2% de todas as neoplasias caninas. A maioria dos tumores com origem na cavidade nasal ou seios paranasais são malignos. Os carcinomas representam a maioria das neoplasias sinonasais no cão, sendo o adenocarcinoma o tumor mais comum. Independentemente do tipo histológico, a invasão das estruturas envolventes é extensa e ocorre frequente e rapidamente, com rara metastização sistêmica. O diagnóstico é um desafio - as limitações anatómicas são dificilmente contornáveis e as infeções secundárias poderão mascarar o processo. Como a invasão óssea ocorre numa fase precoce do processo, o recurso a cirurgia com intenção curativa é poucas vezes equacionado. Deste modo, o tratamento é direcionado para o controlo da doença local, sendo a radioterapia o tratamento preferencial. Contudo muitas dúvidas persistem sobre o método ideal de estadiamento e o protocolo radioterápico de eleição. Com recurso a radioterapia os tempos de sobrevivência variam entre 8 e 14 meses. Num país em que esta opção não está disponível, o recurso a diferentes estratégias terapêuticas, como a quimioterapia, torna-se essencial para prolongar o tempo e a qualidade de vida de pacientes com neoplasias intranasais. Até à data são escassos os estudos que referem o uso de quimioterapia como abordagem terapêutica única no tratamento das neoplasias sinonasais caninas.

Este trabalho tem por objetivo analisar o tempo médio de sobrevivência e as características epidemiológicas de uma população de canídeos diagnosticados com neoplasias sinonasais e tratados com quimioterapia. O estudo engloba dez casos clínicos de neoplasias sinonasais caninas cujo diagnóstico foi confirmado por citologia e/ou histopatologia. Foram incluídos casos cujo tratamento farmacológico consistiu em administrações de doxorrubicina, carboplatina e ciclofosfamida em protocolos combinados ou como agentes quimioterápicos únicos.

Os resultados obtidos permitiram verificar que a sobrevivência média dos canídeos em estudo foi de 408 dias (aproximadamente 13,6 meses). Estes resultados são animadores principalmente quando comparados com TMS (tempo médio de sobrevivência) descritos em estudos cujos pacientes não tiveram acesso a qualquer tipo de tratamento. O valor do TMS descrito neste estudo é comparável a valores identificados em alguns dos estudos em que se recorre a radioterapia com intenção curativa, embora calculado com base numa amostra mais pequena e baseado num desenho experimental retrospectivo. Os efeitos secundários associados ao tratamento quimioterápico foram bem tolerados tendo sido resolvidos com tratamento de suporte. Conclui-se que a quimioterapia poderá ser uma alternativa razoável à radioterapia no tratamento de tumores sinonasais em cães quando a mesma não está disponível e poderá prolongar o TMS quando comparado com cães com neoplasias sinonasais não submetidos a tratamento. As características epidemiológicas (género, raça, idade de apresentação, estadiamento e diagnóstico histológico) encontram-se em acordo com estudos anteriores.

**Palavras-chave:** Cão, Neoplasia, Sinonasal, Intranasal



## **ABSTRACT**

### **Canine nasosinal tumors: literature review and case study**

Canine nasosinal tumors are rare (representing 1 to 2% of total canine tumors). The majority of tumors arising in the nasal cavity or paranasal sinuses are malignant. Carcinomas represent the most common histological type of canine nasosinal tumors, adenocarcinoma being the most common. Although metastasis rarely occur and independent of histological type, invasion of surrounding structures occurs frequently and progressively in the course of the disease. The diagnosis is a challenge - anatomical limitations are hard to overcome and secondary infections can mask the process. Due to the fact that bone invasion occurs in early stages, surgery with curative intent is rarely equated. As such, therapy is directed primary at control of local disease, being radiotherapy the therapy of choice for canine nasosinal tumors. However, the ideal staging system and radiotherapeutic protocol remains unknown. When treating with radiotherapy the mean survival time vary between 8 to 14 months. In a country where this option is not available different treatment options, such as chemotherapy, become essential to improve the quality of live and the overall survival of patients with canine nasosinal tumors. Up to this date, studies reporting the use of chemotherapy as a therapeutic option for dogs with nasosinal tumors are scarce.

The objective of this study is to determine the mean survival time and analyse the epidemiological characteristics of a population of dogs treated with chemotherapy. The study includes ten clinical cases of canine nasosinal tumors with a confirmed diagnosis by cytology and/or histopathology. In all this cases the farmacological treatment include doxorubicin, carboplatin and/or cyclophosphamide in combined protocols or as single chemotherapeutic agents.

Results show that the median survival time was 408 days (approximately 13,6 months). These results are heartening primarily when compared with the mean survival times reported in similar studies where patients had no access to treatment. Although is retropective nature as although the fact that this report was based on a smaller polulation, the mean survival time is comparable to results reported in some studies where radiotherapy was the primary treatment option. Secondary effects associated with chemotherapy were well tolerated and resolved. It is concluded that chemotherapy can be a reasonable alternative to radiotherapy in the treatment of canine nasosinal tumors when radiotherapy is not available. Also, chemotherapy can prolong the mean survival time in dogs with nasosinal tumors when compared to those that are not submitted to any kind treatment. The epidemiological characteristics (sex, breed, age, staging and histological diagnosis) are in line with previous studies.

**Keywords:** Dog, Tumor, Nasosinal, Neoplasia





## Índice

---

ÍNDICE DE FIGURAS .....	IX
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	X
ÍNDICE DE QUADROS .....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS .....	XII
<b>CAPÍTULO I: ESTÁGIO CURRICULAR.....</b>	<b>1</b>
DESCRIÇÃO SUMÁRIA DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR .....	3
<b>CAPÍTULO II: INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>CAPÍTULO III: NEOPLASIAS SINONASAIS CANINAS - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>9</b>
1. EPIDEMIOLOGIA .....	11
1.1. Incidência .....	11
1.2. Idade .....	11
1.3. Raça .....	11
1.4. Género .....	11
1.5. Etiologia e fatores de risco .....	11
2. COMPORTAMENTO BIOLÓGICO .....	13
2.1. Invasão local e metastização .....	13
2.2. Distribuição histológica .....	14
2.3. Síndromes paraneoplásicas .....	16
3. DIAGNÓSTICO .....	16
3.1. Sinais Clínicos .....	16
3.2. Diagnósticos diferenciais .....	17
3.3. História pregressa e exame físico .....	20
3.4. Exames complementares de diagnóstico .....	21
3.5. Algoritmo de diagnóstico .....	30
4. ESTADIAMENTO CLÍNICO E FATORES PROGNÓSTICOS .....	31
5. TERAPÊUTICA .....	35
5.1. Radioterapia .....	36
5.2. Cirurgia .....	38
5.3. Quimioterapia .....	40
5.4. Outras estratégias terapêuticas .....	41
<b>CAPÍTULO IV: ESTUDO RETROSPECTIVO .....</b>	<b>43</b>
1. OBJETIVOS .....	45
2. MATERIAIS E MÉTODOS .....	45
3. RESULTADOS .....	46

3.1. Caracterização da amostra.....	46
3.2. Sinais clínicos.....	47
3.3. Classificação histológica e localização das neoplasias sinonasais.....	49
3.4. Exames complementares de diagnóstico.....	50
3.5. Estadiamento Clínico .....	50
3.6. Terapêutica .....	51
3.7. Avaliação dos efeitos secundários adversos dos fármacos quimioterápicos.....	54
3.8. Resultados da terapêutica instituída .....	55
4. DISCUSSÃO.....	56
4.1 Caracterização da amostra.....	56
4.2. Sinais clínicos.....	56
4.3. Classificação histológica e localização das neoplasias sinonasais.....	57
4.4. Exames complementares de diagnóstico.....	58
4.5. Estadiamento.....	59
4.6. Terapêutica .....	60
4.7. Efeitos secundários adversos resultantes da quimioterapia .....	63
4.8. Resultados da terapêutica instituída .....	63
4.9. Limitações do estudo.....	65
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>67</b>
BIBLIOGRAFIA .....	71

## Índice de figuras

---

Figura 1. Imagens radiográficas da cabeça de um dos animais em estudo (paciente 8).....	23
Figura 2. Imagens das cavidades nasais direita e esquerda obtidas por rinoscopia de um dos animais em estudo (paciente 6) .....	26
Figura 3. Imagens da cavidade nasal esquerda obtidas por rinoscopia de um dos animais em estudo (paciente 9).....	26
Figura 4. Fotografia de paciente submetido a rinotomia dorsal (fotografia original).....	39
Figura 5. Localização mundial dos centros de radioterapia médico-veterinários .....	69
Figura 6. Localização europeia dos centros de radioterapia médico-veterinários.....	69

## Índice de gráficos

---

Gráfico 1. Etiologia de doença nasal persistente no cão.....	19
Gráfico 2. Distribuição percentual dos diferentes sinais clínicos enquanto estímulos iatrotópicos ...	47
Gráfico 3. Distribuição percentual dos estímulos iatrotópicos em cada animal incluído no estudo ..	47
Gráfico 4. Distribuição percentual dos sinais clínicos manifestados no decurso da doença na amostra em estudo .....	48
Gráfico 5. Distribuição percentual dos conjuntos de sinais clínicos manifestados no decurso da doença na amostra em estudo .....	49
Gráfico 6. Classificação histológica das neoplasias sinonasais na amostra em estudo .....	49
Gráfico 7. Distribuição percentual do método de colheita da amostra e tipo de amostra colhida nos animais em estudo .....	50
Gráfico 8. Distribuição percentual dos estadios clínicos dos pacientes em estudo.....	51
Gráfico 9. Fármacos quimioterápicos utilizados num esquema de indução na amostra de animais em estudo .....	53
Gráfico 10. Fármacos quimioterápicos utilizados em regime de manutenção na amostra de animais em estudo .....	53

## Índice de quadros

---

Quadro 1. Distribuição histológica das neoplasias sinonasais no cão segundo LaDue et al. (1999), Kondo et al. (2008) e Yoon et al. (2008).....	15
Quadro 2. Diagnósticos diferenciais em quadros de sintomatologia nasal .....	18
Quadro 3. Algoritmo de diagnóstico de neoplasias intranasais caninas (segundo Turek, 2008) ....	30
Quadro 4. Classificação TNM (OMS) de neoplasias intranasais no cão (Owen, 1980b).....	31
Quadro 5. Método de estadiamento clínico de tumores intranasais proposto por Adams et al. (1998) .....	32
Quadro 6. Método de estadiamento clínico de tumores intranasais proposto por Adams et al. (2009) .....	33
Quadro 7. Protocolos quimioterápicos aplicados nos pacientes em estudo .....	52
Quadro 8. Classificação dos efeitos secundários adversos na amostra em estudo (segundo os critérios VOEG - CTCAE).....	54

## Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

---

**AINE** - Anti-inflamatório não esteroide

**BID** - *Bis in die* (duas vezes por dia)

**CAMV** – Centros de atendimento médico-veterinários

**CEC** - Carcinoma espinocelular

**COX-2** - Cicloxigenase-2

**DFS** - *Disease free survival* (sobrevivência em remissão)

**EOD** - *Every other day* (em dias alternados)

**GI** - Gastrointestinal

**Gy** - Gray

**IMRT** - Radioterapia de intensidade modulada

**i.e.** - *Id est* (isto é)

**IM** - Intramuscular

**IV** - Intravenoso

**ind.** - Indeterminado

**indif.** - Indiferenciado

**MV** - Médico Veterinário

**OPLA-pt** - Polímero de ácido polilático impregnados com cisplatina

**OS** - Sobrevida global (*overall survival*)

**PAAF** - Punção aspirativa com agulha fina

**PDT** - Terapia fotodinâmica (*photodynamic therapy*)

**PO** - *Per os* (via oral)

**RM** – Ressonância magnética

**RNC** - Recesso nasal caudal

**SID** - *Semel in die* (uma vez por dia)

**TC** – Tomografia computadorizada

**TMS** - Tempo médio de sobrevivência

**TNM** - *Tumor, Nodes, Metastasis* (Tumor, Linfonodos, Metástases)

**Tx** - Tratamento

**UICC** - União Internacional Contra o Câncer

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**VCOG** - *Veterinary Cooperative Oncology Group* (Grupo Cooperativo de Oncologia Veterinária)

**VCOG - CTCAE** - *Veterinary Cooperative Oncology Group - common terminology criteria for adverse events* (Grupo Cooperativo de Oncologia Veterinária - critérios de terminologia comuns para eventos adversos)

# Capítulo I

---

## **Estágio Curricular**





## **Descrição sumária das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular**

Tendo consciência que o estágio curricular assume um papel preponderante na formação em Medicina Veterinária, na medida em que permite complementar a formação académica teórico-prática, possibilitando a aquisição de novas competências quer a nível profissional como a nível pessoal, escolhi estagiar no Hospital Veterinário Berna (HVB), por considerar que este se tem afirmado cada vez mais como uma instituição de renome na área da Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia. Apesar de o HVB se apresentar como um hospital veterinário direcionado para o diagnóstico e tratamento de doenças oncológicas em animais de companhia, não deixa de ser verdade que, apesar da elevada casuística oncológica, a sua intervenção não é, de todo, centrada exclusivamente nesta área. De facto, no HVB, a casuística não relacionada com a área de oncologia tem crescido exponencialmente. Assim e, na minha opinião, o HVB representa um hospital veterinário de referência, facto que influenciou em grande medida a minha escolha. Outro fator que pesou na minha escolha foi a expectativa de vir a integrar, mesmo que temporariamente, uma equipa com relações interpessoais sadias e com uma liderança democrática que valorize o trabalho em equipa, a troca de informação, críticas e sugestões, mantendo abertas, de forma convidativa, as vias de comunicação efetiva entre todos os membros da equipa.

A realização deste estágio apresentou como objetivo principal a integração e consolidação dos conhecimentos obtidos na fase curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, a aquisição de novas competências e aperfeiçoamento de competências previamente adquiridas na área de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia. Além disso, estabeleci como objetivos o desenvolvimento do raciocínio clínico, o desenvolvimento de alguma autonomia em contexto hospitalar e o desenvolvimento e aperfeiçoamento da capacidade de comunicação com proprietários e com a restante equipa.

O estágio curricular decorreu no período de 10 Fevereiro a 10 de Agosto de 2014, sob a orientação do Dr. Joaquim Henriques, diretor clínico do HVB. Apresentou uma duração total de 1275 horas, distribuídas num período de 6 meses e, divididas em períodos de 8 a 9 horas durante 5 a 6 dias por semana, com rotações nos serviços de consultas e cirurgia (530 horas), imagiologia (200 horas) e internamento (545 horas).

De forma resumida durante este período tive a oportunidade de:

i) no serviço de consultas e cirurgia

- Registo da anamnese e realização do exame físico;
- Participação no processo diagnóstico e na decisão terapêutica;
- Administração de fármacos e vacinas;
- Participação ativa ou passiva em variados procedimentos cirúrgicos (maioritariamente cirurgias oncológicas e cirurgias de tecidos moles), quer como ajudante de cirurgião quer como circulante.

ii) no serviço de imagiologia

- Realização e interpretação de exames radiológicos;
- Acompanhamento de exames cardiográficos (incluindo ecocardiografias);

- Acompanhamento de rinoscopias;
- Participação ativa na discussão dos casos clínicos.

iii) no serviço de internamento

- Administração de fármacos e de fluidoterapia;
- Contenção apropriada dos pacientes;
- Alimentação dos animais;
- Supervisionamento de transfusões sanguíneas;
- Colheita de amostras para realização de exames complementares de diagnóstico e participação ativa em procedimentos práticos variados (cateterização, algaliação, cistocentese, colheita de material para citologia, entre outros);
- Realização de exames complementares de diagnósticos e sua interpretação;
- Preparação pré-cirúrgica do paciente;
- Monitorização pós-cirúrgica do paciente.

Além das atividades desenvolvidas previamente descritas, tive ainda a oportunidade de participar semanalmente no *Journal Club*, horas semanais exclusivamente dedicadas à partilha de informação entre a equipa médica (Medico Veterinários e Médicos Veterinários estagiários) ou o corpo de enfermagem, quer através da discussão dos casos clínicos, quer através de apresentações sobre variados temas, quer através de exposição de conhecimentos adquiridos em eventos de formação contínua sobre variadíssimos temas.

Devo concluir que o meu estágio no HVB foi uma experiência extremamente enriquecedora e estimulante. Foi-me dada autonomia suficiente que me permitiu construir a confiança nas minhas capacidades enquanto futura Médica Veterinária. Foi-me possibilitado o contacto direto com os proprietários, que me levou a adquirir competências de comunicação, competências essas que continuarei a desenvolver ao longo da minha vida. Tive ainda, e não menos importante, a oportunidade de verificar o quão é essencial um bom ambiente de trabalho e um grande espírito de equipa para o bom funcionamento de um centro de atendimento médico-veterinário. Embora tenha consciência que este processo representou uma pequena parte da minha formação prática contínua ao longo do meu percurso profissional, tenho a perfeita noção que foi uma experiência crucial no meu desenvolvimento enquanto pessoa e enquanto Médica Veterinária.

## Capítulo II

---

### **Introdução**



*Because of the absence of any demonstrable increase in survival time associated with surgery or chemotherapy, attempts to treat nasal adenocarcinoma in dogs should be restricted to centres with the capability to perform radiotherapy.*

(Henry et al., 1998: 439)

O tratamento de neoplasias sinonasais caninas revela-se não só difícil como controverso, marcado pela falta de consenso científico em muitos aspetos. Como a invasão óssea ocorre numa fase precoce do processo, o recurso a cirurgia com intenção curativa é poucas vezes equacionado. Deste modo, o tratamento é direcionado para o controlo da doença local, sendo a radioterapia, quer sozinha quer em combinação com outras modalidades de tratamento, considerada o tratamento de eleição das neoplasias sinonasais caninas. Em países em que esta opção ainda não está disponível, o recurso a diferentes armas terapêuticas, como a quimioterapia, torna-se essencial para prolongar a sobrevivência e/ou a qualidade de vida de pacientes com neoplasias sinonasais. Mesmo quando a radioterapia se encontra disponível, em muitos casos não é economicamente viável e, pela grande diminuição da qualidade de vida do paciente associada à presença de sinais clínicos incontrolláveis e inaceitáveis para os proprietários tais como, em alguns casos, a epistaxis profusa, a eutanásia acaba por ser a opção mais frequente. Para além da radioterapia se encontrar associada a elevados custos para os proprietários, outras desvantagens claras podem ser atribuídas ao tratamento radioterápico. A necessidade de sessões de radioterapia frequentes (várias vezes por semana e, em alguns casos, duas vezes por dia), associadas a frequentes episódios anestésicos, torna necessário a separação prolongada entre os proprietários e os pacientes, muitas vezes dificilmente por estes. Para além disso, a irradiação externa da cavidade nasal encontra-se associada à ocorrência de efeitos secundários, por vezes inaceitáveis de quais são exemplos a toxicidade dermatológica, ocular e dos tecidos orais adjacentes à cavidade nasal.

Até à data apenas dois estudos referem o uso de quimioterapia como abordagem terapêutica única no tratamento das neoplasias sinonasais caninas. A pouca informação disponível torna difícil a decisão terapêutica em casos de tumores não ressetáveis. O acrescento de mais informação torna-se essencial para a compreensão de um tema tão intrincado. Este trabalho pretende contribuir para a compreensão de um tema tão complexo como o tratamento de neoplasias sinonasais no cão usando terapêutica médica farmacológica.



## Capítulo III

---

### **Neoplasias Sinonasais Caninas** **Revisão Bibliográfica**





## **1. Epidemiologia**

### **1.1. Incidência**

As neoplasias primárias da cavidade nasal representam 60 a 80% das neoplasias respiratórias que ocorrem no cão (Klueter et al., 2006). Embora sendo as neoplasias respiratórias mais comuns, as neoplasias sinonasais não deixam de ser raras nesta espécie, representando cerca de 1 a 2% de todas as neoplasias caninas (Ashbaugh, 2013; Confer & DePaoli, 1978; Madewell, Priester, Gillette & Snyder, 1976).

### **1.2. Idade**

As neoplasias da cavidade nasal e dos seios paranasais ocorrem mais frequentemente em cães mais velhos. Foram estimadas idades médias, na altura do diagnóstico, entre 9,2 anos e os 9,7 anos (Harris, Lourenço, Dobson & Herrtage, 2014; Clercx, Wallon, Gilbert, Snaps & Coignoul, 1996). As medianas rondam os 9 a 10 anos (Avner, Dobson, Sales & Herrtage, 2008; Clercx et al., 1996). Estão descritos casos em pacientes tão novos como 1 ou 2 anos de idade (Clercx et al., 1996).

### **1.3. Raça**

As raças dolicocefálicas parecem ser mais afetadas que as raças mesaticefálicas e braquicefálicas (Vanherberghen et al., 2009; Meler, Dunn & Lecuyer, 2008; Tasker et al., 1999; Hayes, Wilson & Fraumeni, 1982), bem como as raças de médio ou grande porte (Avner et al., 2008; Patnaik, Lieberman, Erlandson & Liu, 1984). Uma maior extensão da mucosa nasal nas raças dolicocefálicas, em comparação com as raças mesaticefálicas e braquicefálicas, poderá explicar a maior prevalência, nestas raças, de neoplasias sinonasais. A grande dimensão da mucosa nasal proporcionará uma maior área de exposição a poluentes, irritantes ou outros compostos ambientais relevantes no processo de oncogénese (Meller et al., 2008). De facto, Hayes et al. (1982), indicam uma incidência de neoplasias intranasais em raças dolicocefálicas cerca de 2,5 vezes superior à das outras raças.

### **1.4. Género**

Alguns autores descrevem uma possível predisposição quanto ao género, referindo uma sobre-representação de machos (Morris & Dobson, 2001b; Hayes, et al., 1982). Contudo não se trata de um dado consensual e, na maioria da bibliografia disponível, não são encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a ocorrência de neoplasias sinonasais em machos e em fêmeas (Harris et al., 2014; Yoon, Feeney, Jessen & Walter, 2008; Tasker, et al., 1999; Madewell et al., 1976).

### **1.5. Etiologia e fatores de risco**

As neoplasias sinonasais são um afeção de etiologia multifatorial. Todos os fatores que contribuem para o conjunto de alterações que levam à oncogénese estão longe de ser completamente conhecidos e compreendidos.

Num estudo de 1998, Reif, Bruns e Lower discutem uma potencial relação entre a exposição ambiental ao fumo do tabaco e um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias da cavidade nasal das raças dolicocefálicas, concluindo que esta relação não ocorre em raças mesaticefálicas e braquicefálicas. Os autores propõem que um maior risco de desenvolvimento de neoplasias intranasais nestas raças, quando exposta ao fumo de tabaco, poderá dever-se ao facto de um aumento da turbulência do ar e da filtração numa mucosa nasal de maiores dimensões com aumento da deposição e concentração de partículas na mucosa.

Fatores como o grau de poluição ambiental (industrialização da região) também foram apontados como fatores de risco no desenvolvimento de neoplasias sinonasais (Hayes et al., 1982). Bukowski, Wartenberg e Goldschmidt (1998) não encontram relação entre a poluição ambiental exterior e uma maior incidência de neoplasias sinonasais na população canina, referindo que a exposição a produtos de combustão de combustíveis fósseis (carvão, querosene) num ambiente fechado (interior) seria o maior fator risco. Além disso, segundo Stunzi e Hauser (1976), a prevalência de tumores sinonasais no cão não difere entre regiões urbanas e rurais.

Em 2009, Greci, Stefanello, Di Giancamillo e Mortellaro, descreveram três casos de ocorrência de tumores sinonasais após aspergilose sinusal, diagnosticada por endoscopia, tratada com clotrimazol de aplicação tópica. Meses após diagnóstico, foram detetadas neoplasias nasais nos três casos. Os autores especulam uma possível ligação entre o tratamento com clotrimazol, toxinas produzidas pelo *Aspergillus fumigatus* e/ou inflamação crónica e o desenvolvimento do tumor nasal. Implicam, como fator mais provável, a rinosinusite crónica, desenvolvida meses antes da neoplasia, nos três casos. Já em 1863, Rudolf Virchow, especulou uma possível associação entre a inflamação e a oncogénese ao identificar a presença de leucócitos em tecidos neoplásicos (Balkwill & Mantovani, 2001). Virchow sugeriu que esse infiltrado refletiria a origem da neoplasia nos locais sujeitos a inflamação crónica. Hoje em dia, na comunidade científica, é largamente aceite uma associação entre a inflamação crónica (relacionada, ou não, com infeções parasitárias, bacterianas ou virais) e o aumento do risco de desenvolvimento tumoral. Pensa-se que cerca de 25% das neoplasias humanas estejam relacionadas com inflamação crónica, infeção crónica ou ambas (Tanaka, 2013). Os mecanismos da inflamação crónica que se sabem aumentar o risco de desenvolvimento tumoral em pessoas, certamente terão lugar nos pacientes veterinários. Morrison (2012) salienta que, em Medicina Veterinária, tem sido amplamente documentados expressões genéticas de citoquinas e outros biomarcadores, bem como infiltrados inflamatórios associados a neoplasias, em tudo semelhantes aos detetados em estudos em Medicina Humana. Assim sendo, é provável que o desenvolvimento de neoplasias sinonasais nos animais do estudo previamente referido (Greci, et al., 2009) esteja relacionado com a rinosinusite crónica consequente da aspergilose nasal. Mais estudos serão necessários para determinar se as neoplasias sinonasais poderão ser uma complicação, a longo prazo, do tratamento para a aspergilose nasossinusal.

## **2. Comportamento biológico**

### **2.1. Invasão local e metastização**

A maioria dos tumores (aproximadamente 80%) com origem na cavidade nasal e seios paranasais, são malignos (Dhaliwal, Kitchell, Losonsky, Kuriashkin & Clarkson, 2004; Henry et al., 1998; Madewell et al., 1976). As neoplasias malignas possuem crescimento rápido. Em contraste com as neoplasias benignas que, normalmente, apresentam um crescimento mais lento e expansivo, as neoplasias malignas são invasivas. O crescimento tumoral manifesta-se, nas neoplasias malignas, por invasão e destruição dos tecidos adjacentes, que resulta em ulceração de tecidos e/ou lise óssea. Nas neoplasias benignas a destruição dos tecidos adjacentes é mínima. A ocorrência de metástases é característica de um processo maligno, não ocorrendo nas neoplasias definidas como benignas (Morris & Dobson, 2001c). As neoplasias sinonasais apresentam um espectro de comportamento que se escapa a definições rígidas de malignidade e benignidade. Neste tipo de neoplasias, independentemente do tipo histológico, a invasão das estruturas envolventes é extensa e ocorre frequente e rapidamente, embora com rara metastização sistémica (Yoon et al., 2008; Klueter et al., 2006; Bradley & Harvey, 1973).

A maioria dos tumores intranasais localizam-se nos dois terços caudais da cavidade nasal, podendo apresentar extensão secundária aos seios paranasais e/ou frontais e invadir a placa cribriforme (Avner et al., 2008; Dhaliwal et al., 2004; Morris, Dunn, Dobson, & White, 1996).

Apesar da invasão local e destruição de estruturas adjacentes ser muito pronunciada, a metastização sistémica, na altura do diagnóstico, parece ocorrer com pouca frequência (Mason, Maddox, Lillis & Blackwood, 2013). Os locais onde mais frequentemente são encontradas metástases são os linfonodos regionais e pulmões (Northrup et al., 2001). Na altura da apresentação inicial, têm sido demonstradas taxas de metastização nos linfonodos submandibulares de 0% a 5% (Mason et al., 2013; Northrup, et al., 2001; Henry et al., 1998). Contudo, a maioria dos autores tem estimado taxas de metastização mais elevadas, rondando os 8 a 14% (Maruo et al., 2010; LaDue et al., 1999; Buchholz et al., 2009). Quer por decisão do clínico, quer por preferência do dono, nestes estudos retrospectivos, o exame citológico do material aspirado dos linfonodos não foi requisitado em todos os pacientes. Assim, é possível que a taxa de metastização nos linfonodos, à data da apresentação inicial, seja mais elevada do que o indicado (14%).

O resultado da maioria dos estudos indica que a taxa de metastização nos pulmões é inferior à taxa de metastização nos linfonodos regionais. À altura do diagnóstico, a presença de metástases no pulmão ocorre em 0% a 4% dos casos (Henry, et al., 1998; LaDue et al., 1999; Maruo et al., 2010; Buchholz et al., 2009). Ao contrário dos estudos anteriormente apresentados, que recorrem à radiografia torácica para a pesquisa lesões pulmonares consistentes com metástases, Mason et al. (2013), recorrem à TC com o mesmo objetivo. Nesse estudo, 10,2% dos cães com neoplasia intranasal, apresentaram lesões consistentes com metástases torácicas (quer únicas quer múltiplas). Os autores afirmam que este facto poderá refletir uma maior sensibilidade da TC em relação à radiografia no diagnóstico da doença metastática. Este facto poderá indicar que a metastização pulmonar decorrente de neoplasias sinonasais, poderá ser mais elevada que o descrito

historicamente na literatura. Ainda mais raramente, são descritos casos de metastização na pele (Koehler et al., 2012), nos ossos (Northrup et al., 2001; Hahn & Matlock, 1990), nos rins (Hahn, McGavin & Adams, 1997), no fígado e no cérebro (Turek & Lana, 2013).

À altura da morte, as taxas de metastização podem ser tão elevadas como 40 a 50% (Turek & Lana, 2013). Ambos os estudos de Adams et al. (1987) e Théon, Madewell, Harb e Dungworth (1993), no exame *post mortem*, detetam taxas de metastização de 41%. No entanto, o reduzido número de pacientes submetidos a necrópsia (27 e 22 cães, respetivamente) não permite tirar conclusões significativas.

## **2.2. Distribuição histológica**

Na cavidade nasal incluem-se tecidos celulares tão diversos como osso, cartilagem, epitélio, tecido conjuntivo e vasos sanguíneos (Moulton, 1978). Segundo Junqueira e Carneiro (2008), as cavidades nasais podem ser divididas em três secções, consoante o tipo celular predominante: vestibulo, área respiratória e área olfatória. O vestibulo corresponde à zona mais rostral da cavidade nasal sendo recoberto por epitélio pavimentoso estratificado. O epitélio pavimentoso estratificado tem continuação no epitélio de transição. Por sua vez, o epitélio de transição dá origem ao epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, ou epitélio respiratório, na área respiratória. A área olfatória é revestida por mucosa olfatória, que corresponde a um neuroepitélio pseudoestratificado colunar. Para além de células caliciformes (glândulas unicelulares), grupos acinares pequenos e discretos estão presentes em toda a mucosa nasal (Junqueira e Carneiro, 2008; Adams & Hotchkiss, 1983). Na mucosa da cavidade nasal são ainda encontrados pequenos vasos subepiteliais e periglandulares, juntamente com uma grande variedade de vasos de maior calibre, sendo que a porção mais caudal da cavidade nasal é significativamente mais vascularizada que a parte rostral (Adams & Hotchkiss, 1983). Quanto às células móveis do tecido conjuntivo, merecem destaque os plasmócitos (periacinares e subepiteliais) e os linfócitos. Os linfócitos encontram-se presentes em toda a mucosa nasal ocorrendo sob a forma nodular (Adams e Hotchkiss, 1983).

Devido à multiplicidade de tecidos que constituem a cavidade nasal, diversas neoplasias, com diferentes características histológicas, podem ter origem neste local. As neoplasias malignas representam a maioria das neoplasias intranasais no cão. Cerca de 50% a 75% das neoplasias da cavidade nasal são neoplasias de origem epitelial (Mason et al., 2013; Avner et al., 2008), representadas por carcinomas de diversos tipos histológicos. Os adenocarcinomas correspondem à maioria dos carcinomas de origem intranasal, ideia que é suportada por inúmeras referências bibliográficas (Mason et al., 2013; Avner et al., 2008; Yoon et al., 2008; Kondo et al., 2008; LaDue et al., 1999; Henry et al., 1998; Holmberg, 1996). Sarcomas, com origem no tecido conjuntivo, cartilagem ou osso, representam a maior parte da fração restante (Mason et al., 2013; Avner, et al., 2008).

Relativamente ao diagnóstico histológico das neoplasias intranasais no cão, os resultados de três estudos relevantes (Kondo et al., 2008; Yoon et al., 2008; LaDue et al., 1999), principalmente por incluírem um elevado número de pacientes com neoplasias sinonasais, encontram-se representados no quadro 1.

De facto, os carcinomas representam o núcleo nas neoplasias intranasais no cão, sendo o adenocarcinoma mais comum, chegando a representar 55% das neoplasias intranasais nesta espécie. Seguem-se o carcinoma indiferenciado, o carcinoma espinocelular e o carcinoma das células de transição. Os sarcomas representam cerca de 15% das neoplasias intranasais no cão, sendo o condrossarcoma mais comum que o fibrossarcoma ou que o osteossarcoma.

**Quadro 1.** Distribuição histológica das neoplasias sinonasais no cão segundo LaDue et al. (1999), Kondo et al. (2008) e Yoon et al. (2008).

Diagnóstico histológico	Número de pacientes (%)
Carcinomas	310 (81,3)
Adenocarcinoma	212 (55,6)
Carcinoma indiferenciado	61 (16)
Carcinoma espinocelular	24 (6,3)
Carcinoma das células de transição	13 (3,4)
Sarcomas	59 (15,6)
Condrossarcoma	36 (9,4)
Fibrossarcoma	9 (2,4)
Osteossarcoma	7 (1,9)
Outros sarcomas	4 (1,1)
Sarcoma indiferenciado	3 (0,8)
Outros	12 (3,1)
Total	381 (100)

Outras neoplasias, para além dos carcinomas e sarcomas previamente descritos, podem ocorrer na cavidade nasal canina, embora ocorram com menor frequência. Linfomas solitários, confinados à cavidade nasal sem afetar linfonodos, baço, fígado ou outros órgãos, são ocasionalmente identificados (Cohn, 2014; Harris et al., 2014; Kaldrymidou et al., 2000; Confer & DePaoli, 1978). O tumor venéreo transmissível apresenta alta incidência em áreas endémicas, regiões tropicais ou subtropicais e países em que há um grande número de cães errantes (Ganguly, Das & Das, 2013). A localização primária extragenital mais comum do tumor venéreo transmissível é a cavidade nasal. Assim sendo, este tipo de tumor também é ocasionalmente identificado neste local, principalmente em áreas endémicas (Mylonakis et al., 2008; Papazoglou, Koutinas, Plevraki & Tontis, 2001). Na cavidade nasal são ainda identificados, esporadicamente, outros tipo de neoplasias primárias como hemangiosarcoma (Maruo et al., 2010; Fujita et al., 2008), mastocitoma (Buchholz et al., 2009; Naganobu et al., 2000), melanoma (Caniatti et al., 2012; Morris et al., 1996), lipossarcoma (Sones et al., 2013; Clercx et al., 1996), carcinoma neuroendócrino (Sako et al., 2005; Clercx et al., 1996), neuroblastoma olfativo (Lubojemska, Borejko, Czapiewski, Dziadziuszko, & Biernat, 2014; Brosinski, Janik, Polkinghorne, Von Bomhard & Schmahl, 2012), sarcoma histiocítico (Petite & Dennis, 2006), mixossarcoma (Sones et al., 2013), angiofibroma (Burgess, Green, Wood & Dubielzig, 2011),

meningioma (Patnaik, Lieberman, Erlandson, Shaker & Hurvitz, 1986) e adenoma (Mason et al., 2013).

### **2.3. Síndromes paraneoplásicas**

As neoplasias sinonasais caninas não se encontram associadas a nenhuma síndrome paraneoplásica específica (Morris & Dobson, 2001b). Está documentado um caso de eritrocitose paraneoplásica associada a um fibrossarcoma intranasal canino (Couto, Boudrieau & Zanjani, 1989). Neste caso, a ressecção tumoral normalizou o hematócrito. Além da eritrocitose, Anderson, Lane, Fischer e Lopez (1999) e Wilson e Bronstad (1983) expõem casos de hipercalcemia secundária a carcinomas nasais em dois cães.

## **3. Diagnóstico**

### **3.1. Sinais Clínicos**

Na sua maioria, os sinais clínicos associados a neoplasias sinonasais são locais, refletindo processos de erosão da mucosa, destruição dos cornetos e invasão das estruturas envolventes (Higginbotham & Henry 2010). A sintomatologia geralmente é crônica (Nelson & Couto, 2014), apresentando uma duração média de 2 a 3 meses antes do diagnóstico (Northrup et al., 2001; Maruo et al., 2010; Turek & Lana, 2013). Destacam-se, de seguida os achados clínicos normalmente atribuídos a neoplasias sinonasais:

- Corrimento nasal (seroso, mucoso, purulento, hemorrágico ou misto);
- Epistaxis;
- Espirros;
- Espirros invertidos;
- Estertores e/ou estridores;
- Dispneia;
- Tosse;
- Dor, deformação ou assimetria facial;
- Sinais oftalmológicos: epífora, exoftalmos;
- Sinais neurológicos: alterações comportamentais, convulsões, paresia, ataxia, défices visuais, défices proprioceptivos;
- Sinais sistêmicos: perda de peso, inapetência, anorexia, letargia.

Os sinais clínicos mais frequentemente associados a neoplasias sinonasais são a epistaxis, corrimento nasal não hemorrágico, espirros e deformação facial (Harris et al., 2014; Maruo et al., 2010; Meler et al., 2008; Northrup et al., 2001; Patnaik et al., 1984; Bradley & Harvey, 1973). Segundo Harris et al. (2014) e Northrup et al. (2001) a epistaxis ocorre em 70% a 86% dos pacientes enquanto que segundo Maruo et al. (2010) e Meler et al., (2008) o corrimento nasal ocorre em 40% a 84% dos pacientes. A deformação facial pode ocorrer em até 46% dos casos (Maruo et al., 2010). Os espirros são sinais clínicos comumente associados a neoplasias intranasais ocorrendo em cerca de 27% a

48% dos casos (Patnaik et al., 1984; Northrup et al., 2001). A tosse e os espirros invertidos são observados com menor frequência (Plickert, Tichy & Hirt, 2014; Meler et al., 2008). A ocorrência de dispneia é relatada em 5% a 38% dos casos (Fujiwara, Kobayashi, Kazato, Yayoshi & Fujita, 2013; Patnaik et al., 1984). Os sinais oftalmológicos (excetuando o corrimento ocular), neurológicos e sistêmicos são sinais menos comuns na apresentação de pacientes com neoplasias sinonasais (Fujiwara et al., 2013; Meler et al., 2008).

O corrimento nasal pode ser unilateral, bilateral ou, no início ocorrer unilateralmente e tornar-se progressivamente bilateral por destruição do septo nasal (Gieger & Northrup, 2004; Patnaik et al., 1984). Segundo Plickert et al. (2014) é mais comum a presença de corrimento nasal unilateral (87% dos pacientes) do que bilateral (13%). Normalmente, quando o corrimento nasal é bilateral a sua intensidade é maior numa das cavidades nasais (Hawkins, 2014). A epistaxis corresponde a um corrimento nasal puramente hemorrágico, uma hemorragia persistente através da cavidade nasal (Callan, 2004), sendo considerada como um sinal clínico diferente do corrimento nasal na medida em que a maioria dos animais apresenta epistaxis juntamente, ou alternadamente, com um corrimento nasal seroso, mucoso, purulento ou misto. A destruição da mucosa e a erosão da extensa rede de capilares sanguíneos intranasais justificam a presença de epistaxis (Callan, 2004). As neoplasias sinonasais são frequentemente acompanhadas de infecções bacterianas secundárias (Caniatti et al., 2012; Moulton, 1978), que levam à presença de corrimento nasal, na maioria dos casos, mucopurulento (Lobetti, 2009; Bradley & Harvey, 1973).

Os espirros, os espirros invertidos e a tosse desempenham uma função protetora, uma tentativa de expulsão de agentes irritantes (neste caso uma massa tumoral) (Nelson & Couto, 2014) e a presença de estertores e/ou estridores reflete a obstrução à passagem de ar na cavidade nasal (Brown, 2010). A dispneia é moderada caso o tumor seja unilateral, agravando-se caso se localize bilateralmente. No início, a dispneia poderá ser apenas notória quando o paciente apresenta a boca fechada (por exemplo, enquanto está a dormir), agravando-se progressivamente com o crescimento tumoral (Haagen & Herrtage, 2010).

A deformação facial deve-se à erosão óssea e à extensão subcutânea da massa neoplásica (Turek & Lana, 2013) e acompanha-se de dor facial, sendo mais pronunciada nas regiões nasal e frontal (Morris & Dobson, 2001b).

Quanto aos sinais oftalmológicos, os mesmos refletem a extensão do tumor à órbita ou estruturas envolventes. A obstrução mecânica do ducto nasolacrimal traduz-se na epífora observada (Turek & Lana, 2013). Os sinais neurológicos são consequência da extensão direta da neoplasia sinonasal para além da placa cribriforme, e envolvimento do sistema nervoso central (Carothers & Alvarez, 2006).

### **3.2. Diagnósticos diferenciais**

O diagnóstico da doença nasal persistente no cão é muito exigente. Os sinais clínicos são semelhantes, independentemente da etiologia. Além disso, os diagnósticos diferenciais para cães com sinais clínicos relacionados com a cavidade nasal são relativos não só a doenças locais mas também a processos sistêmicos, o que contribui para intrincar o processo de diagnóstico. No quadro 2



encontram-se enumerados os principais diagnósticos diferenciais referentes à doença nasal persistente no cão (Cough & Murphy, 2015; Cohn, 2014; Hawkins, 2014; Holt & Goldschmidt, 2011; Meler et al., 2008; Berkwitz & Prueter, 2006; Gieger & Northrup, 2004; Tasker et al., 1999). Num quadro de sintomatologia nasal que inclui a presença de epistaxis, a etiologia do processo deve-se, na maioria dos casos, a processos locais sendo que as afeções sistêmicas são causa minoritária de epistaxis (Bissett, Drobatz, McKnight & Degernes, 2007; Strasser & Hawkins, 2005; Gieger & Northrup, 2004). Um estudo grego de Mylonakis et al. (2008) não replicou os resultados dos estudos anteriores, demonstrando que, na amostra em estudo, em cerca de 92% dos casos, as afeções sistêmicas foram causa de epistaxis. Neste estudo ficou claro que a prevalência de leishmaniose e de erliquiose monocítica na Grécia é bastante elevada (47% e 45% dos casos, respetivamente, sendo que em 11% dos casos coexistiam os dois tipos de infeções) o que representa a grande porção que corresponde ao total das afeções sistêmicas. Em regiões em que este tipo de doenças infecciosas são endêmicas, as afeções sistêmicas acabam representar a maior parte dos casos de epistaxis (Mylonakis et al., 2008).

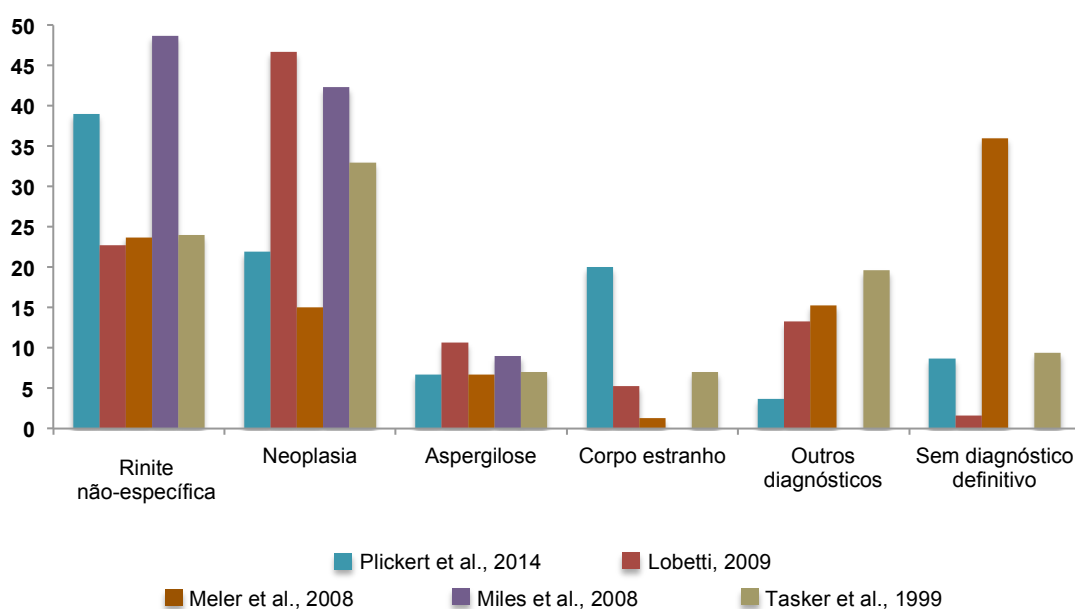
**Quadro 2.** Diagnósticos diferenciais em quadros de sintomatologia nasal.

AFEÇÕES LOCAIS	AFEÇÕES SISTÊMICAS COM MANIFESTAÇÕES NASAIS (EPISTAXIS)
<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Trauma;</li> <li>♦ Neoplasia;</li> <li>♦ Massas benignas (pólipos);</li> <li>♦ Infeção: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fúngica (<i>Aspergillus spp.</i>, <i>Penicillium spp.</i>);</li> <li>- Bacteriana: primária (<i>Bordetella spp.</i>, <i>Pasteurella spp.</i>, <i>Mycoplasma spp.</i>) ou secundária;</li> <li>- Parasitária: ácaros nasais (<i>Pneumonyssoides caninum</i>), nemátodes nasais, <i>Linguatula serrata</i>;</li> <li>- Viral: traqueobronquite infecciosa;</li> </ul> </li> <li>♦ Inflamação: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfoplasmocítica: primária ou secundária (a neoplasia, rinite fúngica ou parasitária);</li> <li>- Eosinofílica (rinite alérgica);</li> </ul> </li> <li>♦ Corpo estranho.</li> <li>♦ Extensão de afeção dentária: <ul style="list-style-type: none"> <li>Abcesso da raiz dentária;</li> <li>Doença periodontal;</li> <li>Malformação dentária;</li> </ul> </li> <li>♦ Fístula oronasal;</li> <li>♦ Fenda palatina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Trombocitopénia;</li> <li>♦ Trombocitopatia;</li> <li>♦ Deficiência em fatores de coagulação;</li> <li>♦ Hipertensão sistémica;</li> <li>♦ Síndromes de hiperviscosidade;</li> <li>♦ Vasculite;</li> <li>♦ Infeção parasitária: <i>Leishmania infantum</i>, <i>Ehrlichia canis</i>.</li> </ul>

Sendo Portugal um país mediterrâneo, com características climáticas e epidemiológicas muito semelhantes às da Grécia, onde a leishmaniose canina apresenta uma alta prevalência (Cortes et al., 2012), é de questionar se a presença de epistaxis não será maioritariamente de origem infecciosa sistémica e não correspondente a um processo nasal. Ainda que existam regiões endémicas assinaladas é possível identificar casos de leishmaniose canina em todo o país. Segundo o Observatório Nacional das Leishmanioses podem ser consideradas endémicas a região de Trás-os-Montes e Alto Douro (com uma prevalência em alguns concelhos de 20,4% em 1999), a sub-região da Cova da Beira (12,5% em 2005), a região de Lisboa e Setúbal (21,3% em 2004), o concelho de Évora (9,4% em 2000) e o Algarve (7% em 1994). Em países em que a prevalência de leishmaniose é baixa, a epistaxis é um sinal muito sugestivo de neoplasia sinonasal (Plickert et al., 2014; Tasker, et al., 1999).

A prevalência de cada doença nasal foi avaliada em vários estudos e a informação disponível é bastante alargada. Contudo, os resultados parecem depender da abordagem diagnóstica e a sua interpretação deverá ser cuidadosa. A maioria dos autores parece concordar que no topo dos diferenciais de um quadro de sintomatologia nasal devem constar a neoplasia nasal, a aspergilose nasal<sup>1</sup> e a rinite inflamatória (principalmente a rinite linfoplasmocítica). O gráfico 1 sumariza os resultados de cinco estudos importantes (Plickert et al., 2014; Lobetti, 2009; Meler et al., 2008; Miles, Dhaliwal, Moore & Reed, 2008; Tasker et al., 1999), principalmente pela elevada casuística, no que diz respeito ao estabelecimento da etiologia da doença nasal persistente no cão.

**Gráfico 1.** Etiologia de doença nasal persistente no cão.



<sup>1</sup>Alguns autores preferem o termo “aspergilose nasal” em detrimento de “rinite fúngica” dado que na maioria dos casos, a rinite é provocada por fungos do género *Aspergillus* (Saunders, Bree, Gielen & Rooster, 2003; Meler et al., 2008).

Pela análise do gráfico 1, podemos verificar que a neoplasia sinonasal e a rinite não-específica são indicadas como as duas principais causas de doença nasal persistente. É de ressaltar que o diagnóstico de rinite simples de tipo linfoplasmocítica ou eosinofílica é um processo de exclusão, não sendo suficiente para o mesmo a identificação histopatológica de um infiltrado linfoplasmocítico ou eosinofílico. Assim, é possível que alguns casos diagnosticados como rinite não-específica correspondessem, na verdade, a uma forma oculta de neoplasia ou corpo estranho, pelo que a prevalência destas duas afeções poderá ser superior ao demonstrado. Como já referido, a aspergilose nasal também é um diagnóstico comum na doença nasal persistente no cão. Estas três afeções deverão ocupar o topo da lista de diagnósticos diferenciais desta doença. Ao contrário dos outros estudos, o estudo de Plickert et al. (2014) revelou uma alta prevalência de corpos estranhos na amostra em causa. Segundo o autor, esta sobre-representação do diagnóstico de corpo estranho deve-se ao facto de o estudo ter incidido sobre uma amostra residente numa área com vegetação muito abundante e típica, o onde a prevalência de corpos estranhos é muito elevada.

### **3.3. História pregressa e exame físico**

Uma história clínica completa e um exame físico minucioso facilitam a obtenção de um diagnóstico específico e a consequente elaboração de um plano de tratamento adequado.

O exame físico deve incluir o exame de todo o animal, com especial atenção para o exame físico da cabeça. Se for descrita e/ou visível a presença de epistaxis, deverá ser pesquisada a possível presença de petéquias e/ou equimoses, o que poderá elevar a suspeição de afeção sistémica com manifestações nasais, como por exemplo, uma alteração da hemostase (Cohn, 2014). A simetria, deformação ou ulceração facial devem ser apreciadas. A deformação ou assimetria facial sugerem neoplasia (Hedlund, 2006). O exame ocular, o exame da cavidade oral e o exame dos linfonodos regionais revelam-se de maior importância num quadro de doença nasal persistente. O exame ocular deve incluir a avaliação da posição do globo ocular na órbita e determinar a resistência à retropulsão digital do globo ocular. A possível presença de exoftalmia e/ou aumento da resistência à retropulsão digital do globo ocular poderá ser provocada por um processo que ocupa espaço retro-ocular e, num quadro de doença nasal persistente, poderá ser sugestiva de neoplasia intranasal (Turek & Lana, 2013; Elliot & Mayer, 2009; Malinowski, 2006). A simetria dos palatos duro e mole deverá ser apreciada, os dentes deverão ser examinados e as gengivas palpadas, o que poderá ajudar a excluir ou a diagnosticar afeções dentárias (Tasker et al., 1999). A patência das cavidades nasais deve ser avaliada, quer através da condensação do ar em lâmina de vidro ou através do movimento de um pedaço de algodão à medida que o ar flui através da cavidade nasal. As neoplasias intranasais normalmente estão associadas a uma diminuição (unilateral, na maioria dos casos) do fluxo de ar nas narinas (Ashbaugh, 2013; Tasker et al., 1999). Os linfonodos devem ser palpados, especialmente os linfonodos regionais (submandibulares e retrofaríngeos) (Higginbotham & Henry, 2010).

A história pregressa e a natureza dos sinais clínicos no exame físico é muito variável, não podendo ser utilizados isoladamente como critérios específicos de diagnóstico. No entanto, uma forte suspeita de neoplasia sinonasal é apropriada em animais idosos, com história de sinais nasais progressivos e/ou intermitentes (espirros e estridores), com corrimento nasal e/ou epistaxis inicialmente unilaterais,

tornando-se bilaterais, associados a deformação facial e aumento de dificuldade respiratória (Turek & Lana, 2013; Lascelles & White, 2010). Nestes casos, as neoplasias sinonasais deverão ocupar o topo da lista de diagnósticos diferenciais e os esforços diagnósticos deverão ser orientados nesse sentido.

### **3.4. Exames complementares de diagnóstico**

Após a obtenção da história clínica e da realização do exame físico, é possível a elaboração de um plano diagnóstico apropriado dependente de uma lista de diagnósticos diferenciais ordenados logicamente. Ademais, a escolha da modalidade de diagnóstico também está dependente da disponibilidade do equipamento em questão e da vontade do proprietário, fator intimamente relacionado com o custo associado aos exames complementares em questão (Cohn, 2014). O diagnóstico definitivo de neoplasias sinonasais requer um exame histopatológico de uma amostra de tecido adequada obtida por biópsia (Caniatti et al., 2012; Turek, 2008; McEntee, 2004; Love, Barr, Lucke & Lane, 1987). Deste modo, as restrições anatómicas impostas pela cavidade nasal contribuem para tornar o diagnóstico de neoplasias sinonasais um processo muito exigente. Por forma a contornar as limitações anatómicas que dificultam a obtenção de uma amostra adequada para avaliação histopatológica, recomenda-se uma abordagem diagnóstica sistemática e multimodal com recurso a diversas modalidades de diagnóstico (invasivas e não-invasivas) (Brown, 2010; Meler et al., 2008; Lefebvre, Khuen & Wortinger, 2005). É de referir que, mesmo adotando uma abordagem diagnóstica sistemática e seguindo um processo diagnóstico exaustivo, em cerca de 10% dos casos não é possível obter um diagnóstico definitivo (Plickert et al., 2014; Tasker et al., 1999).

#### **3.4.1. Patologia Clínica**

A utilidade do hemograma e do painel bioquímico geral, enquanto exames de rastreio e/ou de confirmação de diagnóstico num paciente com um quadro de doença nasal, é muito limitada (Morris & Dobson, 2001b). Não obstante, a contagem plaquetária (acompanhada da avaliação do esfregaço sanguíneo), a medição de tempo de hemorragia da mucosa bucal e a obtenção de um perfil de coagulação, que inclua a avaliação do tempo de protrombina e do tempo parcial de tromboplastina ativada, são essenciais em pacientes com epistáxis, para excluir outras causas deste sinal clínico (trombocitopénia e coagulopatias), principalmente quando se pretende obter uma amostra por biópsia (Brown, 2010; Gieger & Northrup, 2004). Além disso, a investigação diagnóstica num quadro de doença nasal requer o recurso a anestesia geral, quer seja para obtenção de amostras por biópsia, quer seja no contexto de um exame imagiológico, o que justifica a realização de um hemograma, de um painel bioquímico geral e, eventualmente, de uma urianálise tipo II de forma a avaliar o estado geral do paciente (Brown, 2010).

Nestes pacientes e, sendo um exame não invasivo, a medição da pressão arterial deve constar da bateria inicial de testes diagnósticos, pois poderá ser necessário descartar a hipertensão como causa de epistáxis (Higginbotham & Henry 2010; Mylonakis et al., 2008; Malinowski, 2006).

### **3.4.2. Avaliação Imagiológica**

Embora o diagnóstico definitivo de neoplasias sinonasais só se obtenha por histopatologia, a informação obtida através da avaliação imagiológica da cavidade nasal e seios paranasais, além de poder ser altamente sugestiva, é necessária para localizar e determinar extensão da lesão (Turek & Lana, 2013; Turek, 2008).

É de notar que o recurso a determinados exames imagiológicos deve corresponder a um dos passos iniciais no percurso diagnóstico. A realização de um exame radiológico convencional, tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) deve preceder qualquer procedimento invasivo (por exemplo, a rinoscopia), de forma a evitar que lesões iatrogénicas dificultem a sua interpretação (Acierno & Labato, 2010; Gieger & Northrup, 2004).

#### **3.4.2.1. Radiografia convencional**

A radiografia convencional é dos métodos imagiológicos mais úteis para avaliação inicial de doença nasal e corresponde, na maioria dos casos, à primeira abordagem imagiológica no contexto de doença nasal, principalmente porque se encontra disponível na maioria dos centros de atendimento médico-veterinários (CAMV) (Johnson & Wisner, 2007). Radiografias de boa qualidade poderão auxiliar a caracterizar e a definir a extensão de lesões intranasais, bem como permitir localizar a área da cavidade nasal em que é mais provável a obtenção uma amostra diagnóstica (Yoon et al., 2008; Petite & Denis, 2006).

Os sinais radiológicos de neoplasia sinonasal incluem aumento da radiopacidade de tecidos moles na cavidade nasal, perda de detalhe/destruição dos cornetos, erosão e deformação do vómer, aumento da radiopacidade de tecidos moles/fluido nos seios frontais e destruição dos limites da cavidade nasal com evidência de destruição óssea das estruturas que circundam a cavidade nasal (Petite & Denis, 2006; Russo, Lamb & Jakovljevic, 2000; Morris et al., 1996; Sullivan, Lee & Skae, 1987). Estes sinais não são específicos, não se podendo indicar a presença de um único sinal ou combinação de sinais radiográficos que caracterize definitivamente cada tipo de afeção (Kuehn, 2014; Pownder, Rose & Crawford, 2006). Mesmo considerando afeções nasais não destrutivas, como é o caso da rinite alérgica ou linfoplasmocítica, a displasia epitelial secundária à inflamação crónica pode mimetizar os sinais radiográficos de neoplasias intranasais e de outras afeções nasais destrutivas (aspergilose nasal), mascarando o diagnóstico radiológico (Lobetti, 2014; Meller et al., 2008; Pownder et al., 2006). Assim, enquanto que alguns autores concluem que a radiografia apresenta uma sensibilidade baixa relativamente à capacidade de diferenciação entre rinite e neoplasia intranasal, outros argumentam que é possível uma distinção prática entre rinite e neoplasia intranasal com base na observação de radiografias de boa qualidade (Russo et al., 2000; Sullivan et al., 1987).

As projeções intraoral, ventro-dorsal de boca aberta, latero-lateral e frontal rostro-caudal têm sido apontadas, pela maioria dos autores, como sendo as projeções mais adequadas para a avaliação radiográfica do crânio no contexto da doença nasal crónica (Forrest, 2013; Pownder et al., 2006; Russo et al., 2000; Sullivan et al., 1987). Ao contrário da TC e da RM, a imagem radiográfica convencional limita-se à obtenção de imagens a duas dimensões do crânio canino, que apresenta uma anatomia complexa, o que leva a sobreposição de estruturas. Esta sobreposição de estruturas

torna difícil e ambígua a interpretação do exame radiológico do crânio. Na avaliação radiológica da cavidade nasal, o recurso às projeções intraoral e ventro-dorsal de boca aberta minimiza o efeito de sobreposição de outras estruturas (como a mandíbula) e permite visualizar simultaneamente as duas cavidades nasais (Forrest, 2013; Pownder et al., 2006). A projeção latero-lateral, embora apresentando um valor diagnóstico baixo na avaliação da cavidade nasal (sobreposição das cavidades nasais direita e esquerda) é útil na avaliação do crânio numa maior extensão, permitindo avaliar o envolvimento dos ossos frontal e/ou nasal e/ou da placa cribiforme (Russo, et al., 2000). Para avaliação radiológica dos seios frontais recorre-se à projeção frontal rostro-caudal. Esta projeção é particularmente útil nos casos em que não é possível recorrer a TC ou RM para avaliação de doença nasal (Kirberger & Fourie, 2002).

**Figura 1.** Imagem radiográfica da cabeça de um dos animais em estudo (paciente 8).



**Legenda:** Projeção latero-lateral evidenciando um possível aumento de radiopacidade de tecidos moles nos seios frontais e cavidades nasais.

Enquanto que algumas projeções mais básicas podem ser obtidas sob sedação, é de ressaltar que, para permitir um correto posicionamento e, conseqüentemente, a obtenção de radiografias de boa qualidade, é necessário recorrer a anestesia geral (Pownder et al., 2006).

A sensibilidade das radiografias convencionais na detecção de lesões nos limites da cavidade nasal, e, conseqüentemente, na detecção da extensão da neoplasia intranasal às estruturas adjacentes, foi avaliada por Schwarz, Sullivan & Hartung (2000). Estes autores concluíram que as alterações destrutivas na placa cribiforme e na parede naso-orbital só são visíveis radiograficamente quando as mesmas já são muito marcadas. Antes disso, já era sobejamente aceite a superioridade da TC e, mais tarde da RM, na avaliação de certas estruturas da cavidade nasal permitindo uma detecção de alteração mais subtil e a avaliação mais precisa da extensão da neoplasia intranasal (Kuehn, 2014; Petite & Denis, 2006; Codner et al., 1993; Thrall et al., 1989). Apesar disso, o exame radiológico na avaliação inicial da doença nasal não deixa de ser vantajoso na medida em que é relativamente pouco dispendioso, está disponível em grande parte dos CAMV e permite a avaliação inicial de alterações morfológicas nas cavidades nasais, cornetos e seios paranasais.

Para além do exame radiológico do crânio, o exame radiológico torácico deverá fazer parte do processo diagnóstico para avaliar a presença ou ausência de lesões compatíveis com metástases distantes (pulmonares) (Carothers & Alvarez, 2006).

#### **3.4.2.2. Tomografia computadorizada e Ressonância magnética**

Entre as vantagens dos métodos seccionais de diagnóstico sobre o exame radiológico convencional, destacam-se a possibilidade de eliminação da sobreposição de estruturas subjacentes e um maior contraste entre tecidos, o que resulta na obtenção de imagens com detalhe anatómico superior às imagens obtidas pela radiografia convencional (Johnson & Wisner, 2007; Saunders, et al., 2003; Forrest, 1999; Thrall et al., 1989). A TC ou a RM são particularmente úteis na avaliação das porções mais caudais do crânio, dificilmente avaliadas pelos métodos radiológicos convencionais (Forrest, 1999; Berry & Koblik, 1990).

Todas estas características permitem uma caracterização mais precisa das lesões nasais e da sua extensão, o que permite uma melhor avaliação do prognóstico e um melhor planeamento do tratamento (Kuehn, 2014; Petite & Dennis, 2006; Dhaliwal et al., 2004; Forrest, 1999; Park, Beck & LeCouteur, 1992). Assim, a TC e a RM são consideradas as modalidades imagiológicas de eleição na avaliação das neoplasias sinonasais, principalmente se for planeado o recurso a radioterapia ou cirurgia (Kuehn, 2014; Avner et al., 2008; Petite & Denis, 2006).

A TC é superior à RM na capacidade de avaliação das estruturas ósseas, sendo mais sensível para a deteção de áreas de destruição óssea que a RM. Esta característica é essencial na deteção da lise óssea na placa cribiforme e determinação da extensão da neoplasia intranasal (Kuehn, 2014; Berry & Koblik, 1990). Por outro lado, a RM é mais sensível na deteção de alterações nos tecidos moles, tornando-se um importante método de diagnóstico para afeções encefálicas (Hage et al., 2010; Drees, Forrest & Chappel, 2009; Colaço, Ferreira, Gonzalo-Ordén, & Lacilla, 2003). Num estudo de 2004, Dhaliwall et al. propuseram-se a avaliar a capacidade de detetar alterações intracranianas em cães com neoplasias intranasais de cada um destes métodos (TC e RM), tendo concluído que, embora a RM permita uma melhor visualização dos tecidos moles, não foram encontradas diferenças significativas na capacidade de deteção de alterações intracranianas entre a TC e a RM. Drees et al. (2009) também concluíram que, no que diz respeito à avaliação de neoplasias intranasais, de maneira geral, a TC e a RM apresentaram resultados semelhantes. Embora a RM apresente a capacidade de obtenção de imagens multiplanares sem necessidade de reposicionar o paciente, a TC permite a aquisição de imagens num período de tempo consideravelmente mais curto que a RM, permitindo reduzir o tempo anestésico (Harris et al., 2014; Colaço et al., 2003). O elevado custo do aparelho de RM e das instalações associadas torna este método o método de imagem mais dispendioso, além da menor disponibilidade do equipamento (Hage et al., 2010; Colaço et al., 2003). Por estes motivos, alguns autores referem que a TC acaba por ser a opção mais vantajosa na deteção de neoplasias sinonasais e na avaliação da sua extensão (Kuehn, 2014).

### **3.4.2.1. Endoscopia**

Na abordagem diagnóstica sistematizada da doença nasal crónica, o exame endoscópico deve complementar a informação obtida pela radiografia convencional, TC e/ou RM. A rinoscopia permite a visualização direta da cavidade nasal, coanas, nasofaringe e, em alguns pacientes, dos seios frontais (Saylor & Williams, 2011). Ademais, a rinoscopia é um recurso inestimável na colheita de amostras, essenciais para o diagnóstico definitivo de neoplasias sinonasais. A colheita de material para exame citológico e/ou histopatológico, sob orientação visual, aumenta a probabilidade da obtenção de amostras representativas da afeção em curso, quando comparada com a colheita cega, representando uma das maiores vantagens associadas ao exame endoscópico (McCarthy, 2005; Knotek, Fichtel, Husník & Benák, 2000).

Apesar de nenhum sistema endoscópico atual permitir a visualização completa da cavidade nasal e nasofaringe, a combinação de técnicas e instrumentos diferentes permitirá um exame minucioso e completo da cavidade nasal na maioria da sua extensão. A escolha da técnica e do material endoscópico a utilizar depende do local que se pretende examinar. Na escolha do material também é necessário considerar as limitações impostas pelo tamanho da cavidade nasal associado ao porte e raça do paciente (Pietra et al., 2010; Knotek et al., 2000). Uma técnica endoscópica dupla com recurso a uma abordagem anterior associada a uma abordagem posterior e à colheita de amostras para análise histopatológica, permitirá o exame sistemático da cavidade nasal e a deteção de neoplasias em 80 a 90% dos casos (Pietra et al., 2010; Tasker et al., 1999), apresentando sensibilidade e especificidade superiores às da radiografia convencional no diagnóstico de neoplasias intranasais (Tasker et al., 1999). A rinoscopia não associada a biópsia apresenta baixa sensibilidade e especificidade na diferenciação das afeções nasais (Lent & Hawkins, 1992). Num estudo recente, Finck et al. (2015), pretenderam comparar a eficácia da TC com a eficácia da rinoscopia no diagnóstico das neoplasias sinonasais. Pacientes com o diagnóstico confirmado histologicamente foram submetidos a ambos os exames e, em 92% dos casos em que se recorreu a TC, o diagnóstico apontou para a neoplasia sinonasal, o que só ocorreu em 64% dos casos em que se recorreu a rinoscopia.

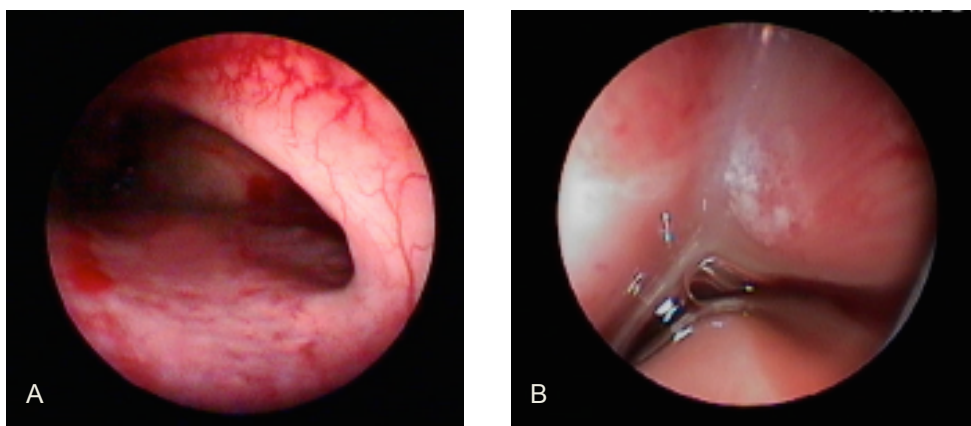
Na rinoscopia anterior ou anterógrada é utilizado um endoscópio rígido. Esta técnica pressupõe um acesso rostral, através das narinas, permitindo visualizar estruturas como o septo nasal, os meatos nasais (dorsal, médio e ventral), conchas nasais (dorsal e ventral) e cornetos etmoidais (Saylor & Williams, 2011; Knotek et al., 2000). A visualização da nasofaringe, coanas e dos segmentos caudais das cavidades nasais pressupõe o recurso à rinoscopia posterior (ou retrógrada) e é possível recorrendo à retroflexão de um endoscópio flexível (Saylor & Williams, 2011; McCarthy, 2005; Knotek et al., 2000; Tasker, 1999). Em alguns casos o endoscópio rígido, numa abordagem anterógrada, pode ser deslocado pela cavidade nasal e coanas até alcançar a nasofaringe, não sendo necessário o recurso à rinoscopia retrógrada (Saylor & Williams, 2011). Também, em alguns pacientes, a destruição dos cornetos associada à afeção nasal poderá permitir o exame endoscópico anterógrado dos seios frontais (McCarthy, 2005).

A colheita de amostras deverá suceder a inspeção visual da cavidade nasal com o rinoscópico associado a equipamento especializados para o efeito (como por exemplo, pinças de biópsia).



Quaisquer áreas que apresentem um aspeto ou estrutura diferentes do anatomicamente esperado deverão ser alvo de biópsia (Acierno & Labato, 2010). Para aumentar a probabilidade da obtenção de uma amostra diagnóstica, devem ser colhidas várias amostras e as mesmas devem ser colhidas em diversos locais, devendo incluir amostras da mucosa contralateral nos casos em que a neoplasia é unilateral (Pietra et al., 2010; McCharty, 2005).

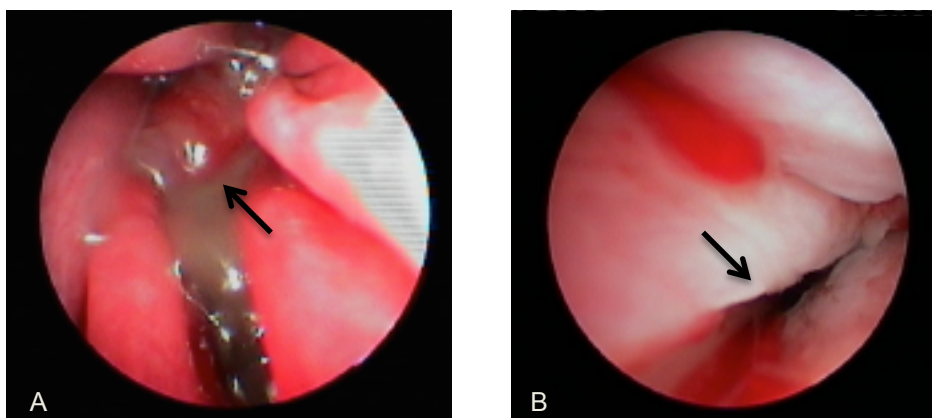
**Figura 2.** Imagens das cavidades nasais direita e esquerda obtidas por rinoscopia de um dos animais em estudo (paciente 6).



**Legenda:** **A** - Imagem da coana direita com evidência de hiperplasia da mucosa; **B** - Imagem do corneto etmoidal esquerdo demonstrando a presença de corrimento mucopurulento e erosões da mucosa.

A introdução da rinoscopia como parte integrante do percurso diagnóstico de doença nasal crónica, praticamente eliminou a necessidade de recurso à rinotomia exploratória, procedimento altamente invasivo associado a elevadas taxas de mortalidade e morbilidade. (Saylor & Williams, 2011; McCarthy, 2005; Lent & Hawkins, 1992). O recurso ao exame endoscópico das cavidades nasais como parte integrante do protocolo diagnóstico sequencial permite a obtenção de um diagnóstico presuntivo em cerca de 90% dos casos (Tasker et al., 1999; McCarthy & McDermaid, 1990).

**Figura 3.** Imagens da cavidade nasal esquerda obtidas por rinoscopia de um dos animais em estudo (paciente 9).



**Legenda:** **A** - Imagem da cavidade nasal evidenciando a presença de uma massa (seta) associada a corrimento nasal purulento; **B** - Obstrução da passagem para a naso-faringe (seta).

Devido às limitações espaciais impostas pela cavidade nasal, a rinoscopia não permite avaliar a extensão da lesão (Saylor e Williams, 2011; McCarthy, 2005). Este facto é facilmente compensado com o recurso prévio a exames de imagem como a radiografia convencional, TC e/ou RM. Durante o exame rinoscópico, hemorragias moderadas poderão ser facilmente induzidas (Knotek et al., 2000; Sullivan, 1987) pelo que os exames imagiológicos previamente descritos devem preceder a rinoscopia para minimizar o risco de ocorrência de artefactos (Higginbotham & Henry, 2010).

### **3.4.3. Histopatologia**

Devido ao limitado espaço na cavidade nasal, várias técnicas de colheita de material têm sido empregues e aperfeiçoadas mas, em nenhuma delas, a obtenção de amostras diagnósticas é garantida (Caniatti et al., 2012; Meler et al., 2008; Miles et al., 2008; Gieger & Northrup, 2004). A multiplicidade de técnicas que têm sido descritas reflete a dificuldade na obtenção de amostras significativas.

O método de referência (*gold standard*) de diagnóstico de neoplasias é o exame histopatológico de amostras de tecido representativas. Este permite observar os componentes celulares presentes, examinar a arquitetura tecidual e avaliar a extensão da invasão tumoral e a sua relação com tecidos adjacentes (Morris & Dobson, 2001a). A principal limitação diagnóstica é a obtenção de uma amostra representativa da afeção subjacente (Mason et al., 2003). Biópsias superficiais podem revelar apenas inflamação não específica e necrose, processos associados à maioria dos tumores intranasais (Caniatti et al., 2012; Meler et al., 2008; Miles et al., 2008; Gieger & Northrup, 2004). Outros fatores que influenciam o sucesso na obtenção de uma amostra diagnóstica são, por exemplo, o tipo de procedimento, a distribuição da lesão (focal ou difusa, superficial ou profunda) e a capacidade exfoliativa da mesma (Caniatti et al., 2012).

As amostras da mucosa nasal para exame histopatológico podem ser obtidas através de técnicas de biópsia guiadas por endoscopia (sob visualização direta), biópsias guiadas por radiografia, TC ou RM, biópsias não-guiadas (técnicas de biópsia cegas) ou hidropulsão nasal a alta pressão (Cohn, 2014; Ashbaugh, 2013).

A biópsia cega pode ser feita por técnicas de aspiração sob vácuo, recorrendo ao uso de uma agulha e seringa com aplicação de pressão negativa, ou por outras técnicas de biópsias por punção, usando uma agulha de biópsia, pinça de biópsia ou um catéter urinário adaptado para o efeito (Doust & Sullivan, 2004). Em qualquer técnica de biópsia não dirigida por rinoscopia em que são utilizados instrumentos com acesso transnasal torna-se necessário medir a distância desde o focinho ao canto medial do olho, marcando a mesma no instrumento de biópsia. O canto nasal do olho é considerado o limite máximo de introdução do instrumento de biópsia. Desta forma, minimiza-se o risco de penetração do instrumento de biópsia na placa cribiforme e no encéfalo (Cohn, 2014; Higginbotham & Henry 2010; Doust & Sullivan, 2004; Gieger & Northrup, 2004; Clercx et al., 1996).

Em 2013, Ashbaugh considerou que até à data a biópsia nasal guiada por rinoscopia e seguida de histopatologia seria o método mais definitivo na confirmação do diagnóstico de neoplasia nasal. Ashbaugh (2013) descreve a hidropulsão nasal a alta pressão como uma técnica de biópsia não invasiva que permite não só a obtenção de quantidade apreciável de tecido para diagnóstico histopatológico, como também um alívio imediato dos sinais obstrutivos. Num estudo da mesma

autora (Ashbaugh, McKieman, Miller & Powers, 2011) em 92% dos casos foram obtidas amostras diagnósticas e, em cerca de um terço dos pacientes, teria sido notado um alívio imediato da obstrução nasal após hidropulsão. Foi ainda descrito um caso de um paciente felino em que esta técnica foi sistematicamente utilizada, ao longo de cerca de um ano, paliativamente. Os pacientes são submetidos a anestesia geral e colocados em decúbito esternal, sendo o procedimento precedido de rinoscopia para confirmação da presença de uma massa nasal. Procede-se à oclusão digital de uma narina seguida da instilação de uma solução salina na narina contralateral durante um curto período de tempo. Assim criam-se as condições perfeitas para um aumento súbito de pressão que libertará parte do tumor nasal levando à sua expulsão pelas narinas ou para a orofaringe. O processo é repetido na narina contralateral e continuado até se tornar improdutivo. No final, a orofaringe é aspirada de forma a obter todo o material expelido (Ashbaugh, 2013). A hidropulsão nasal poderá ser uma técnica vantajosa para o diagnóstico de neoplasia intranasal. É um procedimento menos invasivo do que a rinoscopia, que permite concomitantemente o alívio dos sinais congestivos, além de que permite a obtenção de uma quantidade de amostra considerável (Ashbaugh et al., 2011).

Em 2014, Harris et al. pretenderam comparar o valor diagnóstico de biópsias cegas ou biópsias que utilizam TC/RM como guia com o valor diagnóstico de biópsias nasais guiadas por rinoscopia, tidas como mais frequentemente diagnósticas. Os autores concluíram que, independentemente do método, a primeira biópsia não foi diagnóstica na primeira tentativa em cerca de 50% dos casos, o que poderá dever-se a colheita de amostras peritumorais ou a incapacidade de atingir o local mais representativo da lesão, sendo necessário repetir o procedimento para a obtenção do diagnóstico. Os tumores epiteliais e os linfomas foram mais facilmente diagnosticados na primeira tentativa, quando comparados com outros tipos histológicos, presumivelmente porque os primeiros apresentam uma maior capacidade exfoliativa. A biópsia cega foi diagnóstica em cerca de dois terços dos casos, o que significa que se TC e RM ou rinoscopia não estiverem disponíveis, vale a pena recorrer a técnicas de biópsia cega. Nas biópsias endoscópicas, o tamanho das amostras está limitado pelo canal rinoscópico e tamanho dos fórceps, pelo que as amostras colhidas podem potencialmente estar circunscritas ao tecido superficial. As biópsias cegas estão apenas limitadas pelo tamanho das cavidades nasais, pelo que as amostras tendem a apresentar maiores dimensões e a incluir tecidos dos cornetos, o que pode explicar o valor diagnóstico desta técnica.

#### **3.4.4. Citologia**

O exame citológico é um processo relativamente simples, menos invasivo e dispendioso que a biópsia seguida de histopatologia. Além disso, os resultados do exame citológico são mais rapidamente obtidos do que os resultados do exame histopatológico, facilitando a obtenção de um diagnóstico (Rosenfelt & Dial, 2010; Andreasen, Rakich & Latimer, 2008; Clercx et al., 1996). Em relação ao exame histopatológico, a principal desvantagem deste método é a perda da informação da arquitetura tecidual (Rosenfelt & Dial, 2010). Contudo, numa amostra citológica de boa qualidade, a observação da agregação das células, poderá permitir a distinção da proveniência celular e mimetizar o arranjo celular correspondente nas amostras histológicas (Masserdotti, 2006). Tal como na histopatologia, podem ser obtidos falsos negativos em amostras superficiais e não representativas

(tecido inflamado/ulcerado). Em situações em que os critérios citológicos de malignidade são duvidosos, o recurso a histopatologia é imprescindível.

As amostras citológicas podem ser obtidas com recurso a várias técnicas, como a punção aspirativa com agulha fina (PAAF), lavagens nasais, esfregaços nasais (zaragatoas), citologia de escova ou citologia de aposição (Burkhard e Millward, 2010; Meler et al., 2008). O recurso a PAAF está geralmente reservado para situações em que a massa nasal é visível (Harris et al., 2014; Burkhard e Millward, 2010). Amostras citológicas obtidas através de esfregaços nasais ou de lavagens nasais são normalmente amostras pouco celulares, pelo que o diagnóstico é improvável (Turek & Lana, 2013; Meler et al., 2008). Técnicas mais invasivas, que permitam colher amostras mais profundas, normalmente aumentam o potencial de diagnóstico. No entanto, ocasionalmente, a técnica mais simples pode fornecer informação essencial, pelo que o exame citológico a partir de amostras obtidas através de zaragatoas ou lavagens nasais deverá ser parte integrante do processo de diagnóstico de neoplasias intranasais. Clercx et al. (1996) propuseram-se determinar a sensibilidade da citologia de escova e da citologia por aposição no diagnóstico de neoplasias intranasais caninas, sendo que a colheita citológica com escova foi realizada durante o exame endoscópico e a citologia por aposição foi obtida a partir de amostras obtidas por biópsias não-guiadas. Os autores concluíram que a citologia de escova é mais sensível no diagnóstico de tumores epiteliais do que em tumores mesenquimatosos pouco exfoliativos. A sensibilidade da citologia por aposição não foi afetada pelo tipo histológico. A citologia por aposição, quando comparada com a citologia de escova, diagnosticou mais frequentemente neoplasias intranasais (81% e 56%, respetivamente).

Além da obtenção de amostras citológicas da cavidade nasal, é recomendado proceder a PAAF dos linfonodos regionais (sub-mandibulares, parotídeos e retrofaríngeos), para avaliar a presença de metástases que, embora improváveis na altura do diagnóstico, podem estar presentes (Mason, 2013; Turek & Lana, 2013; Avner & Dobson, 2008). Langenbach, McManus, Hendrick, Shofer e Sorenmo (2001) determinaram que a sensibilidade e especificidade do exame físico (palpação) na avaliação dos linfonodos para deteção de metástases em cães e gatos com tumores sólidos corresponde a 60 e 72%, respetivamente. Assim, no contexto de neoplasias intranasais caninas, alguns autores chegam mesmo a recomendar a aspiração sistemática dos linfonodos, mesmo que não se encontrem hipertrofiados (Mason, 2013; Higginbotham & Henry 2010). A PAAF destes linfonodos, caso os mesmos se encontrem hipertrofiados, é um processo rápido, pouco dispendioso e minimamente invasivo, podendo ocasionalmente fornecer um diagnóstico definitivo (Cohn, 2014; Turek & Lana, 2013).

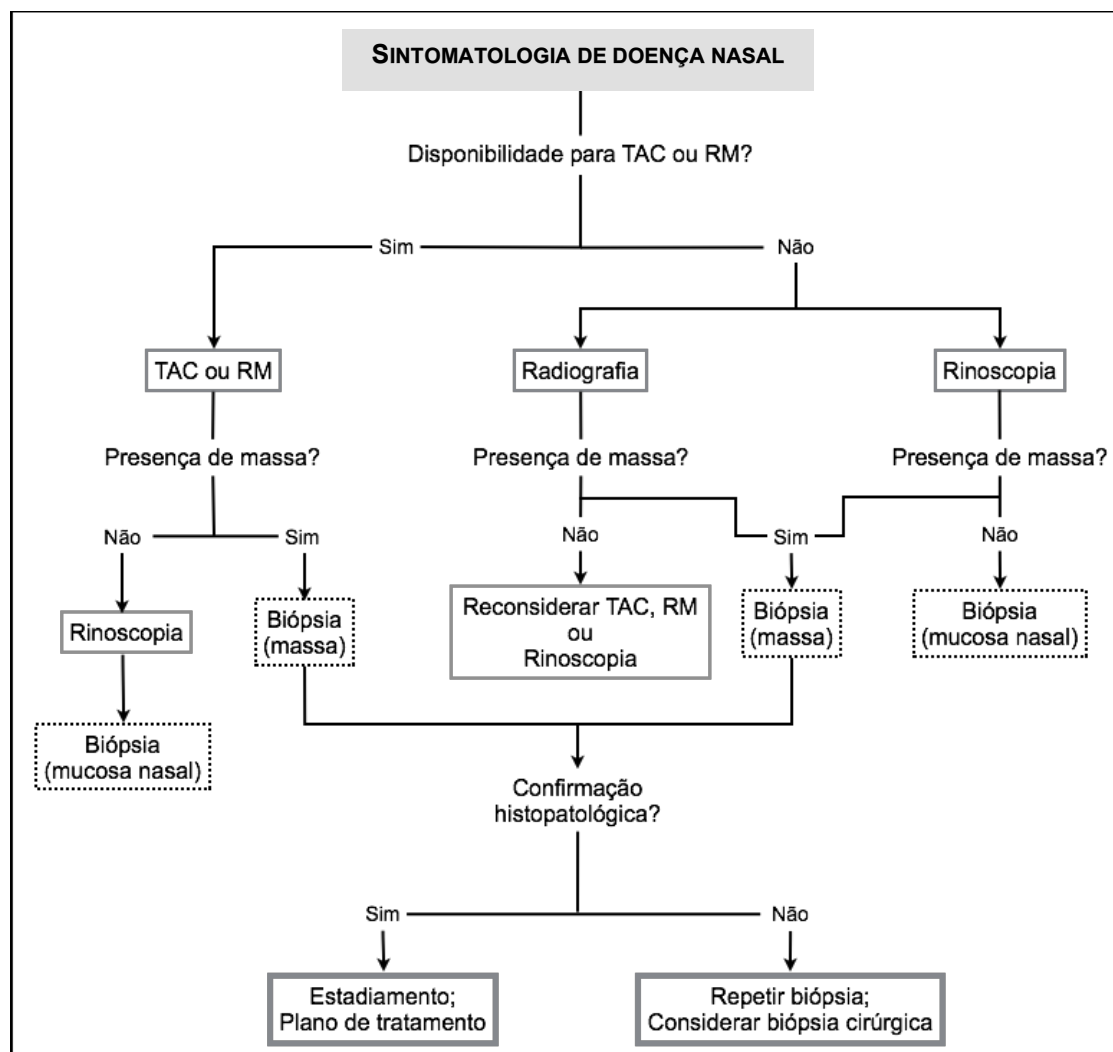
#### **3.4.5. Rinotomia exploratória**

Antes do advento e da generalização da utilização de técnicas de imagiologia como a TC, RM ou rinoscopia associadas a técnicas de biópsia não-cirúrgicas, a rinotomia exploratória era um procedimento comum no diagnóstico de neoplasias intranasais (Holmberg, Fries, Cockshutt & Van Pelt, 1989; Birchard, 1995). Atualmente, são raras as situações em que é necessário recorrer a rinotomia exploratória, estando este procedimento normalmente reservado para os casos em que as técnicas previamente descritas não permitam a obtenção de amostras diagnósticas (Burkhard &

Millward, 2010, Doust & Sullivan, 2004; Hennet, 2004). A rinotomia exploratória é um método de biópsia invasivo, apresentando uma morbidade mais elevada, quando comparada com técnicas de biópsia não-cirúrgicas (Ehrhart, 1998). Ainda assim, em alguns casos, a rinotomia exploratória poderá corresponder ao passo final no diagnóstico de neoplasias intranasais.

### 3.5. Algoritmo de diagnóstico

**Quadro 3.** Algoritmo de diagnóstico de neoplasias intranasais caninas (segundo Turek, 2008).



Na presença de sinais nasais, como epistaxis e corrimento nasal, e após a exclusão de doenças sistêmicas, é necessário recorrer à avaliação imagiológica da cavidade nasal que permitirá localizar e determinar a extensão da lesão. Uma vez que a radiografia convencional apresenta desvantagens notáveis em relação à TC ou RM (sobreposição de estruturas, avaliação a duas dimensões e menor contraste entre tecidos), caso haja disponibilidade de equipamento, disponibilidade monetária e caso o proprietário anuir, recomenda-se avaliação inicial recorrendo a TC ou RM, pois estas são as modalidades imagiológicas de eleição no diagnóstico das neoplasias intranasais. A rinoscopia complementa a informação obtida pelos métodos anteriores, na medida em que permite a colheita

orientada de material para exame citológico e histopatológico. Após obtenção do diagnóstico por confirmação histopatológica e avaliação da extensão da afeção, é possível estadiar a doença e planejar o tratamento. Caso não se obtenha confirmação histopatológica, procede-se à repetição de biópsia, orientada por rinoscopia ou sem orientação visual. Como último recurso, poderá ser necessário ponderar a biópsia invasiva, recorrendo a rinotomia exploratória.

#### 4. Estadiamento Clínico e Fatores Prognósticos

Há cerca de 50 anos (1968) a União Internacional Contra o Cancro (UICC) publicou a primeira compilação de brochuras, o *Livre de Poche* (livro de bolso), sobre o método geral de classificação de neoplasias recorrendo ao sistema TNM (*Tumor, Node, Metastasis*) no Homem (UICC, 2014). Só após alguns anos, em 1980, a Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization* [WHO]), no âmbito do Programa de Oncologia Comparativa adaptou este sistema de classificação a neoplasias das espécies animais domésticas (Owen, 1980a). A classificação TNM baseia-se na premissa de que neoplasias no mesmo local anatómico e do mesmo tipo histológico apresentam um comportamento biológico semelhante. Segundo a classificação OMS de neoplasias intranasais no cão (quadro 4) a determinação da extensão do tumor primário, a avaliação do estado dos linfonodos a determinação da presença ou ausência de metástases deverá basear-se no exame físico, bem como nos dados radiográficos (Owen, 1980b). O objetivo desta classificação seria fornecer indicações do prognóstico, facilitar o planeamento do tratamento e a avaliação dos resultados do tratamento (Owen, 1980a).

**Quadro 4.** Classificação TNM (OMS) de neoplasias intranasais no cão (Owen, 1980b).

<b>T: Tumor primário</b>	
T0	Ausente/sem evidência
T1	Tumor unilateral; Invasão óssea mínima ou ausente
T2	Tumor bilateral e/ou destruição óssea moderadas
T3	Invasão dos tecidos vizinhos
<b>N: Linfonodos regionais</b>	
N0	Sem envolvimento dos linfonodos regionais
N1	Linfonodos ipsilaterais móveis
N2	Linfonodos contralaterais móveis
N3	Linfonodos fixos
<b>M: Metástases</b>	
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância

Em 1993, Théon et al. questionaram se a classificação TNM de neoplasias intranasais segundo a OMS se encontraria, de facto, relacionada com o prognóstico em cães tratados com radioterapia. Os autores verificaram que tal não ocorria. Assim, desenvolveram um sistema de estadiamento,

modificado do sistema de classificação TNM original, também este baseado em padrões radiológicos. As neoplasias uni ou bilaterais restritas à cavidade nasal, sem extensão aos seios frontais, seriam agrupadas no estadiamento I, enquanto que neoplasias bilaterais com extensão aos seios frontais e erosão de qualquer osso do canal nasal seriam agrupadas no estadiamento II. Segundo os autores, os pacientes com neoplasia intranasal no estadiamento II apresentariam tempos de sobrevivência significativamente mais curtos que os pacientes no estadiamento I, o que permitiria inferir que o envolvimento dos seios frontais, não considerado na classificação segundo a OMS, seria um fator prognóstico negativo. Em 1999, Ladue et al. propuseram-se avaliar o método de estadiamento OMS modificado (Théon et al., 1993), estabelecendo a sua relação com a sobrevivência global (Overall Survival [OS]). Os autores concluíram que numa análise univariada, o sistema OMS modificado encontrava-se significativamente relacionado com a OS; contudo, numa análise multivariada, esta significância deixou de se verificar. Morris, et al. (1996) desenvolveram um sistema objetivo de pontuação, atribuindo valores numéricos a características radiológicas tais como: unilateralidade ou bilateralidade de áreas de opacidade aumentada na cavidade nasal, extensão do aumento da opacidade no local primário ou contralateral, avaliação de danos nos ossos nasal, frontal, maxilar ou no septo nasal e vómer e aumento de opacidade nos seios frontais. A pontuação total permitiria avaliar a extensão da neoplasia intranasal e prever o prognóstico. Os autores demonstraram que a relação entre a pontuação radiológica, a sobrevivência em remissão (Disease Free Survival [DFS]) e a OS foi estatisticamente significativa. Contudo, uma grande limitação deste estudo baseia-se no facto de que, considerando o grupo de cães com pontuação total inferior, uma maior proporção recebeu tratamento do que aqueles incluídos em grupos com pontuações superiores. Além disso, é de ressaltar que, tanto o estudo de Théon et al. (1993), como o estudo de Morris et al. (1999), incluíram pacientes em número relativamente pequeno e, nestas circunstâncias, o grau de confiança nos resultados poderá ser questionável. Com o surgimento e a generalização do uso de técnicas imagiológicas superiores (TC e RM), novos métodos de estadiamento têm sido propostos. No entanto, ainda não há consenso sobre o método de estadiamento mais preditivo do prognóstico em cães com neoplasias intranasais tratados com radioterapia. Adams, Miller, Vail, Forrest & MacEwen (1998) propuseram um método de estadiamento em quatro níveis que considerava parâmetros observados no exame de TC (quadro 5).

**Quadro 5.** Método de estadiamento clínico de tumores intranasais proposto por Adams et al. (1998).

Estadio	Descrição
T <sub>1</sub>	Tumor circunscrito a uma cavidade nasal, seio paranasal ou seio frontal; Sem envolvimento ósseo.
T <sub>2</sub>	Qualquer envolvimento ósseo; Ausência de envolvimento da órbita; Ausência de massas subcutâneas ou submucosas.
T <sub>3</sub>	Envolvimento da órbita ou presença de massa subcutânea ou submucosa.
T <sub>4</sub>	Extensão tumoral à nasofaringe ou à placa cribriforme.

O método de estadiamento proposto apresentava como suporte teórico o método de estadiamento de tumores nasofaríngeos no Homem, considerando quatro estadios que descreviam a extensão do tumor primário em relação às estruturas adjacentes. Este estudo concluía que o estadio clínico encontrava-se estatisticamente relacionado com a OS. Alguns destes autores (Adams, Bjorling, McNulty, Green, Forrest & Vail, 2005) continuaram a investigar a relação entre o método de estadiamento anteriormente proposto e o prognóstico de cães com neoplasias intranasais tratados com radioterapia, tendo concluído que, quando o mesmo foi aplicado numa amostra maior, não demonstrou significado prognóstico. Em 2009 Adams et al. sugeriram um método de estadiamento modificado, baseado em alterações ao método de estadiamento proposto inicialmente (quadro 6). O método de estadiamento proposto em 2009 é semelhante ao método previamente publicado com algumas diferenças: foi adicionada a exclusão do envolvimento dos cornetos no estadio 1 e o envolvimento da nasofaringe passou a corresponder um subestadio do nível 3.

**Quadro 6.** Método de estadiamento clínico de tumores intranasais proposto por Adams et al. (2009).

<b>Estadio</b>	<b>Descrição</b>
<b>T<sub>1</sub></b>	Tumor circunscrito a uma cavidade nasal, seio paranasal ou seio frontal. Ausência de envolvimento ósseo para além dos cornetos.
<b>T<sub>2</sub></b>	Qualquer envolvimento ósseo (para além dos cornetos). Ausência de envolvimento da órbita. Ausência de massas subcutâneas ou submucosas
<b>T<sub>3</sub></b>	Envolvimento da órbita ou presença de massa subcutânea ou submucosa.
<b>T<sub>3(a)</sub></b>	Envolvimento da nasofaringe.
<b>T<sub>4</sub></b>	Lise da placa cribriforme.

No estudo de Adams et al. (2009), a adaptação do método de estadiamento original de Adams et al. (1998) resultou numa associação forte entre estadio clínico e resposta ao tratamento, tanto para a DFS como para a OS. O envolvimento da placa cribriforme (T<sub>4</sub>) estaria associado a menor sobrevivência enquanto que tumores unilaterais sem destruição óssea além da destruição dos cornetos (T<sub>1</sub>) estariam associados à maior sobrevivência. Os autores concluíram que a resposta ao tratamento com radioterapia está significativamente relacionada com a área específica de invasão tumoral. Num método de estadiamento ideal os pacientes encontrar-se-iam distribuídos uniformemente pelos diferentes estadios, ocorreria uma associação significativa entre o estadio e a resposta ao tratamento e a sobreposição de prognósticos entre estadios seria mínima. Estas características foram melhor cumpridas por este método de estadiamento (Adams et al., 2009) do que os previamente descritos (métodos de estadiamento baseados em dados radiológicos).

Do mesmo modo, Kondo et al. (2008) propuseram um método de estadiamento baseado em dados observáveis no exame TC. Os autores consideraram que no método de classificação segundo a OMS, a classificação T3, referente à invasão dos tecidos vizinhos no geral, corresponderia a um



grupo muito heterogêneo que incluía pacientes com vários níveis de progressão tumoral. Deste modo o método proposto considerava seis parâmetros: 1) Invasão tumoral bilateral dos seios nasais/paranasais claramente demonstrada em TC de contraste; 2) Destruição do osso nasal e invasão tumoral do focinho/face; 3) Envolvimento da cavidade oral com destruição do palato duro; 4) Envolvimento da órbita ocular e compressão lateral do globo ocular; 5) Envolvimento dos seios frontais; 6) Envolvimento do crânio e invasão do encéfalo. Após a observação destes parâmetros, os pacientes seriam agrupados em quatro estádios. A inclusão no estadio I implicaria a ausência de qualquer um dos 6 dados anteriormente referidos; no estadio II estariam presentes um dos dados de 1 a 5; no estadio III encontrar-se-iam evidentes dois ou mais dos dados 1 a 5; no estadio IV verificar-se-ia invasão do encéfalo. Kondo et al. (2008) chegaram à conclusão que os estádios III e IV foram efetivos na diferenciação do nível de progressão de pacientes com tumores intranasais e que o recurso a este método de estadiamento permitiria uma melhor diferenciação dos pacientes incluídos no grupo T3 segundo a classificação da OMS.

Avner et al. (2008) e Aghte et al. (2009) avaliaram características observadas nas imagens obtidas por RM, como fatores prognósticos em cães com neoplasia intranasal. Estes autores demonstraram que, nalguns casos, é notório uma extensão do tumor ao recesso nasal caudal (RNC), enfatizando o facto de que a deteção da extensão tumoral ao RNC poderá ser importante pois esta estrutura representará potencialmente um canal anatómico de menor resistência, a partir do qual o tumor poderá expandir-se caudalmente até ao encéfalo. Aghte et al. (2009) e Rassnick et al. (2006) obtiveram resultados indicativos de que a lise da placa cribriforme (estadio T4 de Adams et al. [2009]) não estaria associada a pior prognóstico. Deste modo, Aghte et al. (2009) colocaram a hipótese de que a extensão tumoral ao RNC poderá estar associada a pior prognóstico do que a lise da placa cribriforme, pois o RNC poderá representar a principal via da extensão tumoral ao crânio.

Embora controverso, o método de estadiamento segundo Adams et al. (2009), acaba por ser o método de estadiamento utilizado, para efeitos de cálculo de OS e DFS, na maioria dos estudos científicos sobre neoplasias sinonasais no cão, já que uma grande parte dos autores concorda que este é o método de estadiamento que, até à data, melhor se correlaciona com o prognóstico nestes pacientes (Mason et al., 2013; Sones et al., 2012; Buchholz et al., 2009; Nadeau, Kitchell, Rooks & LaRue, 2004).

Apesar da evolução dos diversos sistemas de estadiamento e embora estudos dirigidos para a avaliação dos fatores que influenciem o prognóstico nestes pacientes datem de, pelo menos, 1973 (Bradley & Harvey, 1973), fatores prognósticos sólidos, que se consigam relacionar inequívoca e sistematicamente com a sobrevivência de cães com neoplasias sinonasais ainda permanecem pouco claros. Para além da invasão das diferentes estruturas locais, fator em que se focam a maioria dos estudos sobre o estadiamento clínico de tumores sinonasais, outros fatores têm sido identificados como fatores prognósticos positivos ou negativos em cães com neoplasias sinonasais. Fatores prognósticos avaliados incluem a idade e género do paciente, a duração dos sinais clínicos, o tipo histológico, a presença de doença metastática, a presença de determinados sinais clínicos à altura de apresentação, entre outros. A idade superior a 10 anos foi identificada como fator prognóstico negativo (LaDue et al., 1999). A presença de metástases está associada a um pior prognóstico

(LaDue et al., 1999). Henry et al. (1998) chegam a afirmar que a doença metastática é mais relevante, em termos prognósticos, que o grau de invasão tumoral local. No estudo de Théon et al. (1993) pacientes com sarcomas intranasais apresentaram maior sobrevivência que pacientes com carcinomas. Este resultado não foi replicado por outros autores (Adams et al., 2009; Yoon et al., 2008; Adams et al., 2005; Morris et al., 1996; Morris et al., 1994). Alguns autores demonstraram que pacientes com carcinomas espinocelulares e carcinomas indiferenciados apresentavam tempos de sobrevivência consideravelmente menores que pacientes com adenocarcinomas e outros carcinomas bem diferenciados (Adams et al., 2009; Kondo et al., 2008). A presença de epistaxis ou deformação facial têm sido apontadas como fatores prognósticos negativos (Rassnick et al., 2006; Northrup et al., 2001), enquanto que outros não encontraram relação entre os sinais clínicos à altura do diagnóstico e a sobrevivência destes pacientes (Yoon et al., 2008). Gieger et al. (2008) e Rassnick et al. (2006) apontam, como seria de esperar intuitivamente, o desaparecimento dos sinais clínicos após tratamento como fator prognóstico positivo.

## **5. Terapêutica**

Na altura do diagnóstico, a taxa de metastização sistémica dos tumores sinonasais caninos é relativamente baixa, pelo que as estratégias terapêuticas se encontram principalmente dirigidas para o controlo da doença local. Do mesmo modo, geralmente o tempo de sobrevivência varia em função do controlo da doença local e não da presença de doença metastática (Turek & Lana, 2013; Higginbotham & Henry, 2010; Buchholz et al., 2009; Turek, 2008; Klueter et al., 2006; Thrall, Heidner, Novotney, McEntee & Page, 1993b). Uma elevada incidência de recidiva local após tratamento e a falta de consenso da comunidade científica sobre o protocolo terapêutico mais adequado torna o tratamento efetivo de tumores sinonasais caninos um processo difícil e controverso.

Até à data, as principais opções de tratamento incluem protocolos radioterapêuticos como única opção terapêutica ou em combinação, com cirurgia e/ou quimioterapia (Adams et al., 2005; Lana, Dernell, Lafferty, Withrow & LaRue, 2004; Nadeau et al., 2004; LaDue et al., 1999; Morris et al., 1994; McEntee, Page, Heidner, Cline & Thrall, 1991). De facto, em comparação com protocolos terapêuticos que não incluem radioterapia, o recurso a irradiação de tumores sinonasais caninos, quer como tratamento único, quer em combinação com outros tipo de tratamento, tem sido histórica e consensualmente associado a melhor resposta clínica e a um aumento na sobrevivência (Fujiwara et al., 2013; Yoon et al., 2008; Adams et al., 2005; Kondo et al., 2006; Henry et al., 1998).

Sem tratamento, o tempo médio de sobrevivência (TMS) corresponderá 1,5 a 4,1 meses (Yoon et al., 2008; Rassnick et al., 2006; Morris, Dunn, Dobson, & White, 1996). A progressão da invasão local resulta num agravamento dos sinais clínicos e, em grande parte dos casos, o proprietário opta pela eutanásia (Elliot & Mayer, 2009).

## 5.1. Radioterapia

A radioterapia externa representa a modalidade de tratamento mais eficaz no controlo de tumores sinonasais, permitindo tratar toda a cavidade nasal incluindo o osso (Carothers & Alvarez, 2006; Northrup et al., 2001). Apesar de, nestes casos, a radioterapia representar o tratamento de eleição, a proximidade da zona a irradiar com estruturas suscetíveis de sofrer danos decorrentes da radiação (agudos ou tardios), como os olhos e a mucosa bucal, conduz a morbilidade inevitável (Klein, 2003; LaDue & Klein, 2001; LaDue et al., 1999; Adams et al., 1998; Thrall et al., 1993a). Além disso, apesar de aumentar a sobrevivência, quando comparada com outras modalidades de tratamento, a radioterapia não permite um controlo local permanente das neoplasias sinonasais (Tan-Coleman, Lyons, Lewis, Rosenberg, & Ruiz, 2013; Adams et al., 1998; Thrall et al., 1993b). A razão pela qual os tumores sinonasais são refratários ao controlo permanente após radioterapia não é conhecida. Só recentemente foram publicados estudos que pretendem avaliar o papel de determinados biomarcadores de resistência radioterapêutica enquanto fatores prognósticos em cães com neoplasias sinonasais submetidos a radioterapia (Bradshaw et al., 2015). A maior causa de morte é a recidiva local e progressão da doença após irradiação com manifestação de sinais clínicos que, em grande parte dos casos, se tornam inaceitáveis para os proprietários (Bommarito, Kent, Selting, Henry, & Lattimer, 2011; Buchholz et al., 2009; Northrup et al., 2001). Alguns estudos pretenderam avaliar o efeito dos sinais clínicos na sobrevivência. Rassnick et al. (2006) demonstraram uma tolerância negativa, por parte dos proprietários, à presença de epistaxis, o que poderá precipitar a decisão de recurso a eutanásia. Yoon et al. (2008) não verificaram esta associação, tendo concluído que o efeito dos sinais clínicos na sobrevivência de cães com neoplasia sinonasal necessita de maior averiguação.

Quando nos referimos a protocolos radioterápicos é necessário considerar que o objetivo terapêutico pode ser abordado de duas perspectivas distintas: 1) Protocolos terapêuticos com intenção curativa, que preveem o controlo tumoral e o aumento da sobrevivência ou 2) Protocolos terapêuticos paliativos, cujo objetivo é, essencialmente, a diminuição ou alívio dos sinais clínicos (como a dor, obstrução ou epistaxis), melhorando a curto prazo a disfunção e, conseqüentemente, a qualidade de vida do paciente, mas sem intenção de prolongar a sobrevivência (Tan-Coleman et al., 2013; Sones et al., 2012; Buchholz et al., 2009; Turek, 2008).

É possível aceder facilmente a uma extensa produção científica sobre a influência da administração de variados protocolos radioterapêuticos no tratamento de tumores sinonasais. Estes estudos, contudo, apresentam limitações que impossibilitam uma comparação estatística válida entre os mesmos. Entre estas limitações destacam-se o desenho do estudo (estudos retrospectivos com amostras pequenas), a heterogeneidade na metodologia no que diz respeito à dose de radiação aplicada, número de frações, frequência do tratamento, monitorização das respostas ao tratamento e a inconsistência na análise estatística (Turek & Lana, 2013; Adams et al., 2009; Henry, 1998). Além disso, a maioria dos estudos não apresenta dados sobre as dimensões do tumor ou sobre a avaliação da qualidade de vida, pelo que o TMS acaba por ser dos únicos critérios segundo os quais o efeito do tratamento é avaliado.

Embora não sendo possível comparação direta entre estudos, normalmente e, considerando os protocolos radioterapêuticos clássicos hiperfracionados, são administradas doses totais que variam entre 42 e 57 Gy divididas em 10 a 20 frações num período de 2 a 4 semanas (Mason et al., 2013; Sones et al., 2013; Lawrence et al., 2010; Adams et al., 2009; Yoon et al., 2008; Northrup et al., 2001; Théon et al., 1993). Os tempos médios de sobrevivência, quando aplicados protocolos com intenção curativa, variam entre 7,4 e 17,1 meses, dependendo de vários fatores como a fonte de radiação, esquema de aplicação, tratamento adjuvante, entre outros (Mason et al., 2013; Sones et al., 2013; Hunley, Mauldin, Shiomitsu & Mauldin, 2010; Lawrence et al., 2010; Adams et al., 2009; Yoon et al., 2008; Northrup et al., 2001; Théon et al., 1993).

A toxicidade dermatológica, ocular e dos tecidos orais adjacentes à cavidade nasal é uma das grandes limitações à aplicação de radioterapia neste local. Os efeitos secundários da radioterapia podem ser classificados em agudos e tardios, consoante se trate, respetivamente, de tecidos de renovação rápida ou lenta (LaDue & Klein, 2001; Elliot & Mayer, 2009; Klein, 2003; LaDue et al., 1999). A intensidade e duração dos efeitos secundários estão relacionadas com a dose administrada, volume de tecido irradiado, regime de fracionamento e tempo de tratamento (Turek & Lana, 2013), pelo que o risco aumentado de complicações no campo irradiado é o principal fator limitante no planeamento do protocolo radioterapêutico.

Observando que, geralmente, a sobrevivência é uma função da falha do controlo da doença local, alguns autores consideraram o recurso a um aumento da frequência da administração (aumento da dose administrada), não aumentando o tempo de administração (Thrall et al., 1993b), ou propuseram o fracionamento acelerado do protocolo de radioterapia (diminuição do tempo de administração da radiação mantendo a dose total administrada) (Adams et al., 2005; Adams et al., 1998). Estes estudos revelaram uma maior incidência de reações agudas graves e efeitos secundários inaceitáveis, em comparação com o recurso ao protocolo radioterapêutico clássico, bem como uma grande incidência de efeitos tardios inaceitáveis em pacientes em que foi conseguido um controlo mais duradouro da doença local. Embora um risco aumentado de complicações decorrentes da radioterapia também fosse uma consequência expectável da reirradiação dos tumores intranasais, Bommarito et al. (2011) e Gieger et al. (2013) colocaram a hipótese de que, embora os tecidos de regeneração tardia pudessem não recuperar totalmente até à reirradiação tumoral e, considerando que muitos pacientes não sobreviveriam muito tempo após submetidos ao primeiro protocolo radioterápico, poderia justificar-se um risco aumentado da ocorrência efeitos secundários tardios caso a reirradiação se demonstrasse eficaz no controlo tumoral. Estes autores concluíram que alguns pacientes poderão beneficiar da reirradiação da cavidade nasal, embora os efeitos secundários crónicos, principalmente oculares, não sejam desprezáveis.

Em pacientes com doenças concomitantes ou em estadio mais avançado, uma abordagem terapêutica mais conservadora poderá ser justificada. Vários autores descreveram a eficácia de protocolos radioterapêuticos hipofracionados no tratamento paliativo de tumores intranasais como alternativa à abordagem radioterapêutica clássica. Recorrendo a este tipo de protocolos, normalmente as doses por fração variam entre 4 e 10 Gy, divididas em 3 ou 4 frações, administradas em intervalos de 7 dias. Como resultado, os tempos médios de sobrevivência estimados variam entre

4,8 e 10,3 meses (Tan-Coleman et al., 2013; Maruo et al., 2010; Buchholz et al., 2009; Gieger et al., 2008; Mellanby, Steveson, Herrtage, White, & Dobson; 2002).

O tempo de sobrevivência reduzido em pacientes com neoplasias intranasais tratados com radioterapia continua a justificar a pesquisa de novas estratégias radioterapêuticas. Entre estas destacam-se os estudos que consideram a administração de substâncias radiosensibilizadoras, como a gemcitabina, com ocorrência de efeitos secundários hematológicos inaceitáveis (LeBlanc, LaDue, Turrel & Klein, 2004) ou a cisplatina em baixa dose, protocolo bem tolerado; contudo, a amostra em causa não é suficientemente representativa (Nadeau et al., 2004). Destaca-se ainda o recurso a tecnologias emergentes em Medicina Veterinária, nomeadamente a radioterapia de intensidade modulada (IMRT). A IMRT é uma modalidade de radioterapia externa que permite a aumento da dose de radiação no volume tumoral, diminuindo a exposição tecidos normais incluídos no campo de radiação (cálculo tridimensional da dose de radiação), reduzindo assim a radiotoxicidade e ocorrência de efeitos secundários (Deveau, Gutiérrez, Mackie, Tomé & Forrest, 2010; Hunley et al., 2010; Lawrence et al., 2010; Gordon & Kent, 2008; Vaudaux, Schneider & Kaser-Hotz, 2007).

## **5.2. Cirurgia**

Na década de 70, período anterior à possibilidade de recurso à radioterapia veterinária, vários autores propuseram-se avaliar o papel da rinotomia como única alternativa de tratamento das neoplasias intranasais no cão. Nestes estudos foi observado que, quando grupos de pacientes com tumores intranasais submetidos a rinotomia foram comparados com grupos de pacientes não tratados, o TMS não variava de forma significativa, ou seja, não foi observado benefício no tratamento cirúrgico em cães com neoplasias intranasais (MacEwen, Withrow & Patnaik, 1977; Bradley & Harvey, 1973). Com a evolução das técnicas de diagnóstico e cirurgia e a disponibilidade de novos tratamentos de suporte, a média de sobrevivência pós-cirúrgica (4 a 9 meses) revelou-se superior à média de sobrevivência descrita nos primeiros estudos (menor que 3 meses) (Northrup et al., 2001; LaDue et al., 1999; Henry et al., 1998; Holmberg, 1996; Holmberg et al., 1989; Laing & Binnington, 1988). Ainda assim, a média de sobrevivência pós-cirúrgica seria comparável à média de sobrevivência de pacientes não submetidos a qualquer tratamento, o que levou a grande maioria de autores a reafirmar que a cirurgia por si só terá pouco impacto no prognóstico (Klein, 2003; Northrup et al., 2001; LaDue et al., 1999; Henry et al., 1998). Outros autores concordam que, em casos selecionados, analisando determinados fatores prognóstico, como a localização do tumor e, pesando as possíveis complicações pós-cirúrgicas, a cirurgia poderá ser considerada como tratamento único em pacientes com neoplasias intranasais (Laing & Binnington, 1988).

Com uma maior possibilidade de acesso ao tratamento radioterápico em Medicina Veterinária em determinados países, o papel da cirurgia como método preferencial de tratamento de tumores intranasais foi substituído. Novos estudos foram publicados tentando determinar o papel da cirurgia, quer como tratamento neoadjuvante, quer como tratamento adjuvante em relação ao tratamento radioterápico. Morris et al. (1994) compararam a OS e a DFS num grupo de cães submetidos a radioterapia com um grupo de cães submetidos a tratamento cirúrgico citoreduzidor seguido de

tratamento radioterápico, tendo concluído que, embora a OS não tenha sido significativamente diferente, pacientes submetidos apenas a radioterapia apresentavam DFS menores que cães submetidos a cirurgia neoadjuvante. Outros autores parecem concordar que a cirurgia citoredutora associada a radioterapia no tratamento deste tipo de neoplasias, resulta em maiores tempos de sobrevivência do que a radioterapia por si só, embora dependente do tipo de radiação aplicada (Adams et al., 2005; LaDue et al., 1999; Thrall & Harvey, 1983). Alguns autores tentaram determinar o impacto na sobrevivência quando se opta pelo recurso a cirurgia após radioterapia. Estes autores concluíram que a exenteração da cavidade nasal após radioterapia resulta em tempos de sobrevivência comparáveis aos tempos de sobrevivência relatados em estudos em que se recorre à radioterapia como monoterapia (Bowles, DeSandre-Robinson, Kubicek, Milner & Boston, 2014; Adams et al., 2005).

**Figura 4.** Fotografia de paciente submetido a rinotomia dorsal (fotografia original).



É possível descrever três tipos de abordagens cirúrgicas à cavidade nasal: dorsal, ventral e lateral. Uma abordagem cirúrgica lateral à cavidade nasal raramente está indicada em cirurgia oncológica, pois apenas permite um acesso limitado (McGhie, FitzGerald & Hosgood, 2015; Fossum, et al., 2013a; Martano, Boston, Morello & Withrow, 2012). Na rinotomia dorsal é possível uma maior exposição da cavidade nasal e dos seios nasais. Deste modo, embora dependente das preferências do cirurgião e da localização da lesão, na maioria dos casos de tumores intranasais, esta é a abordagem preferida (Fossum et al., 2013b; Martano et al., 2012; Degner, 2006). Além da exploração incompleta dos seios nasais, uma das desvantagens da rinotomia ventral em relação à rinotomia dorsal reside na possibilidade de formação de fístulas oronasais que poderão conduzir a infecção crônica acompanhada de corrimento nasal persistente (Martano et al., 2012; Degner, 2006; Holmberg, 1996). No entanto, Holmberg et al. (1989) demonstraram que os pacientes submetidos a rinotomia ventral retornam aos seus hábitos alimentares mais rapidamente. Ademais, do ponto de vista estético, os resultados da rinotomia ventral são consideravelmente mais aceitáveis do que os da rinotomia dorsal (Martano et al., 2012; Holmberg et al., 1989).

### 5.3. Quimioterapia

A quimioterapia desempenha um papel muito limitado no tratamento de tumores sinonasais. Raramente é utilizada como monoterapia, sendo em alguns casos integrada numa abordagem multimodal, onde a radioterapia se destaca como principal recurso terapêutico. O maior exemplo de uma abordagem multimodal aos tumores intranasais que compreende o recurso à quimioterapia coadjuvante, é o uso de cisplatina como substância radiosensibilizadora. Lana et al. (2004), Nadeau et al. (2004) e Lana et al. (1997) pretenderam avaliar a eficácia da administração de cisplatina concomitantemente com radioterapia, quer através da colocação implantes de polímeros de ácido polilático impregnados com cisplatina (OPLA-pt) de libertação lenta (Lana et al., 2004; Lana et al., 1997), quer com o recurso a baixas doses de cisplatina administradas antes de cada sessão de radioterapia (Nadeau et al., 2004). Lana et al. (2004) e Lana et al. (1997) concluíram que a combinação de cisplatina, em formulação de libertação lenta, com radioterapia, além de não se encontrar associada a toxicidade sistémica, parece apresentar TMS superiores aos outros protocolos radioterapêuticos publicados. Os autores concluíram que o uso de OPLA-pt em combinação com a radioterapia poderá levar a um melhor controlo e, em última análise, uma maior sobrevivência de pacientes com neoplasias intranasais.

Embora a irradiação dos tumores intranasais caninos continue a representar o padrão de tratamento, ficam dele excluídos pacientes sem acesso a radioterapia, quer seja por razões económicas (ou outros desejos dos proprietários), quer seja por indisponibilidade de equipamentos e especialistas, como ocorre em Portugal e em outros países europeus. Até à data, a produção científica sobre o recurso a quimioterapia como terapêutica primária em pacientes com tumores intranasais é muito escassa. Hahn, Knapp, Richardson e Matlock (1992) pretenderam avaliar a resposta de adenocarcinomas nasais à administração de cisplatina (2 a 8 ciclos administrados em intervalos de 3 semanas). Os resultados foram promissores, na medida em que, embora o TMS (8,2 meses) tenha sido inferior ao demonstrado na maioria dos estudos em que os pacientes foram submetidos a radioterapia, verificou-se a resolução dos sinais clínicos em todos os pacientes numa a 2 semanas do início do protocolo terapêutico com 2 pacientes a sofrerem remissão completa e 1 paciente remissão parcial. Embora baseados numa amostra pequena (n=11), os resultados parecem indicar uma melhoria na qualidade de vida destes pacientes, quando comparados com pacientes submetidos a radioterapia. Só mais de uma década depois foi publicado um segundo estudo, que pretendia avaliar a eficácia de um protocolo terapêutico com doses alternadas cada 3 semanas, de doxorubicina e carboplatina (8 doses totais), associadas à administração diária de piroxicam oral em cães com tumores intranasais (Langova, Mutsaers, Philips & Straw, 2004). Os autores concluíram que, no geral, este protocolo terapêutico foi bem tolerado, tendo sido atingida a remissão completa em 4 de 8 pacientes e a remissão parcial em 2 pacientes. Nos restantes 2 pacientes foi observada doença estável. De forma semelhante ao descrito no estudo de Hahn et al. (1992), Langova et al. (2004) documentaram a resolução dos sinais clínicos em todos os pacientes após a primeira ou a segunda sessão de quimioterapia. A escolha da cisplatina e da combinação de carboplatina, doxorubicina e piroxicam como protocolos quimioterapêuticos a administrar em cães com neoplasias intranasais é devidamente justificada e suportada pela bibliografia. Em Medicina Humana, a quimiorradiação com

um agente platinado (cisplatina ou carboplatina) é o tratamento recomendado para tumores da cabeça e pescoço quando não é possível a ressecção cirúrgica (Choong & Vokes, 2008; Chan et al., 2005; Al-Sarraf et al., 1998). Em Medicina Veterinária, a administração de compostos platinados tem sido estudada numa variedade de cenários, incluindo no tratamento do osteossarcoma canino, sarcoma de tecidos moles, carcinoma das células de transição e carcinoma dos ovários, com resultados eficazes e com efeitos secundários controláveis (Knapp, Richardson, Bonney & Hahn, 1998; Barabas, Milner, Lurie & Adin, 2008). A quimioterapia combinada com carboplatina e doxorubicina também tem sido empregue no tratamento do osteossarcoma em cães, embora ainda persistam dúvidas sobre a eficácia deste protocolo combinado quando comparado com a administração de agentes platinados ou doxorubicina em monoterapia (Selmic, Burton, Thamm, Withrow & Lana, 2014; Skorupski, Uhl, Szivek, Allstadt-Frazier, Rebhun & Rodriguez Jr., 2013). Tal como acontece em tumores mamários, tumores intestinais e em carcinomas das células de transição da bexiga, entre outros, também está documentada a expressão de ciclooxigenase-2 (COX-2) em carcinomas nasais (Belshaw, Constantio-Casas, Brearley, Dunning, Holmes & Dobson, 2010; Doré, 2011; Impellizeri & Esplin, 2007). O recurso a inibidores da COX-2, como o piroxicam, no tratamento de neoplasias intranasais, seria assim teoricamente justificado. Contudo, até à data, estudos que avaliem objetivamente a resposta ao tratamento de neoplasias intranasais com inibidores da COX-2 são, mais uma vez, muito escassos, sendo descritos apenas alguns estudos de caso (Fonseca-Alves, Corrêa, Elias & Calazans, 2014; Ojeda, Moroni, Mieres & Paredes, 2013). Ojeda et al. (2013) relataram uma redução da expressão de COX-2 após quimioterapia com cisplatina e piroxicam num cão com carcinoma nasal. Vos, Vega, Noorman e Vos (2011) documentam o tratamento de 3 cães com carcinoma espinocelular dos seios paranasais com piroxicam, em combinação com carboplatina ou toceranib, com resultados promissores.

#### **5.4. Outras estratégias terapêuticas**

Outras abordagens terapêuticas incluem a braquiterapia, terapia fotodinâmica e crioterapia. A braquiterapia consiste na administração de radiação intracavitária recorrendo a radioisótopos, na maioria dos casos <sup>192</sup>Iridium. Historicamente, a administração de braquiterapia não se encontra associada a aumentos consideráveis no tempo de sobrevivência (Thompson, Ackerman, Bellah, Beale, Ellison, 1992). Klueter et al. (2006) sugeriram que o recurso a braquiterapia poderá ser benéfico em pacientes com tumores em estadios pouco avançados. Quanto à terapia fotodinâmica, alguns autores sugerem que poderá ser uma alternativa à radioterapia em tumores intranasais sólidos sem metastização sistémica (Osaki, Takagi, Hoshino, Okumura, Kadosawa & Fujinaga, 2008; Lucroy, Long, Blaik, Higbee & Ridgway, 2003). Murphy et al. (2011) descreveram a crioablação transnasal guiada por imagem de um adenocarcinoma nasal recorrente como sendo acompanhada de uma redução do volume tumoral, resultando no controlo tumoral a longo-prazo.





## Capítulo IV

---

### **Estudo Retrospectivo**



## 1. Objetivos

Este estudo foi concebido com o objetivo geral de avaliar as características epidemiológicas e tempo médio de sobrevivência (TMS) numa amostra de cães com neoplasias sinonasais tratados com recurso a terapêutica farmacológica com intenção curativa.

Como tal, os objetivos específicos são: 1) Caracterização da amostra de pacientes em estudo relativamente ao género, idade, raça e tipo de crânio; 2) Descrição dos sinais clínicos, história pregressa e dos sinais do exame físico; 3) Estadiamento clínico dos pacientes; 4) Avaliação dos efeitos secundários adversos dos fármacos quimioterápicos; 5) Determinação do tempo médio de sobrevivência na amostra em estudo.

Assim, pretende-se obter um conhecimento mais aprofundado da realidade clínica e das opções de tratamento de cães com tumores sinonasais quando não é possível recorrer a radioterapia, modalidade terapêutica de eleição no tratamento de pacientes com neoplasias sinonasais.

## 2. Materiais e métodos

Foram incluídos no estudo casos apresentados no Hospital Veterinário Berna desde Janeiro de 2010 até Setembro de 2015. Quanto à seleção da amostra é ainda de referir que foram incluídos canídeos, de ambos os géneros, com diagnóstico citológico e/ou histológico de tumores sinonasais primários, independentemente do tipo histológico, tratados com quimioterapia. Excluíram-se do estudo animais cujo tratamento instituído não foi exclusivamente farmacológico, i.e., pacientes submetidos a cirurgia. No que diz respeito ao registo dos dados, os animais foram identificados numericamente de acordo com o tratamento instituído, de forma a facilitar a análise do mesmo. Todas as informações e dados essenciais foram registados numa base de dados, tendo sido utilizado, para tal, o Microsoft® Excel:Mac 2011, versão 14.0.0.

Os cães com um crânio longo e estreito foram incluídos no grupo dos cães dolicocefálicos, por oposição aos cães com crânios largos e curtos que foram incluídos no grupo de cães braquicefálicos tal como descrito por Sisson (1986).

Nos casos em que foi possível, o estadiamento clínico foi estabelecido de acordo com a informação obtida através do exame físico e dados obtidos através dos métodos complementares de diagnóstico. O estadiamento dos pacientes decorreu de acordo com a classificação TNM (OMS) de neoplasias intranasais no cão (Owen, 1980b) tal como descrito no Quadro 3.

Para avaliar os resultados do tratamento foi determinado o tempo médio de sobrevivência (TMS) e/ou a mediana de sobrevivência recorrendo a técnicas de estatística descritiva. Relativamente às respostas clínicas (remissão parcial ou total), as mesmas foram determinadas subjetivamente, recorrendo às fichas clínicas e à presença ou ausência de resolução dos sinais clínicos, visto não estarem disponíveis exames imagiológicos que permitissem avaliar a progressão da doença relativamente ao volume tumoral.

A classificação e descrição dos efeitos secundários associados aos fármacos quimioterápicos administrados nos pacientes em estudo foi realizada, pelo médico veterinário (MV) assistente ou

através dos dados obtidos no processos clínico, segundo os critérios enunciado pelo VCOG - CTCAE (*Veterinary Co-operative Oncology Group - common terminology criteria for adverse events*) (2011).

Relativamente ao tratamento dos dados, recorreu-se a estatística descritiva, sendo indicada a análise de frequências e/ou a média e a mediana, quando apropriado. Para a análise estatística dos resultados foi utilizado o Microsoft® Excel:Mac 2011, versão 14.0.0.

### **3. Resultados**

#### **3.1. Caracterização da amostra**

Mediante os critérios de seleção foram incluídos no estudo 10 cães com tumores sinonasais primários. Da seleção inicial (n=12) foram excluídos 2 pacientes. Um dos pacientes excluídos foi referido e atendido numa primeira consulta no HVB, mas o proprietário não compareceu nas consultas de seguimento. O proprietário do segundo paciente excluído declinou o tratamento quimioterápico, tendo optado por uma abordagem terapêutica puramente paliativa (com recurso a anti-inflamatórios não-esteroides e analgésicos).

##### **3.1.1. Caracterização da amostra quanto à raça e tipo de crânio**

Caracterizando-se a amostra quanto à raça, os pacientes foram classificados como não apresentando raça definida (raça indeterminada) ou como pertencendo a uma raça pura. Verificou-se que os animais de raça indeterminada representavam 30% da amostra (n=3), sendo que a maioria dos canídeos em estudo pertencia a uma raça pura (70%; n=7).

O *Cocker Spaniel* foi a raça mais representada (n=2). Os restantes caninos em estudo pertenciam às raças *Labrador Retriever* (n=1), *Golden Retriever* (n=1); Cão de Fila de São Miguel (n=1); Rottweiler (n=1) e Dogue Alemão (n=1).

Tendo em conta as raças representadas na amostra em causa, determinou-se que o crânio da maioria dos caninos era do tipo mesaticefálico (80%, n=8), com representação, em minoria, do crânio braquicefálico (10%; n=1). As raças dolicocefálicas não se encontravam representadas entre os canídeos em estudo. Por se tratar de um estudo retrospectivo, num dos pacientes não foi possível determinar o tipo de crânio.

##### **3.1.2. Caracterização da amostra quanto ao género**

Os machos encontraram-se em maioria na amostra em causa, representando 80% (n=8) dos casos clínicos incluídos no estudo contra 20% (n=2) de fêmeas.

##### **3.1.3. Caracterização da amostra quanto idade**

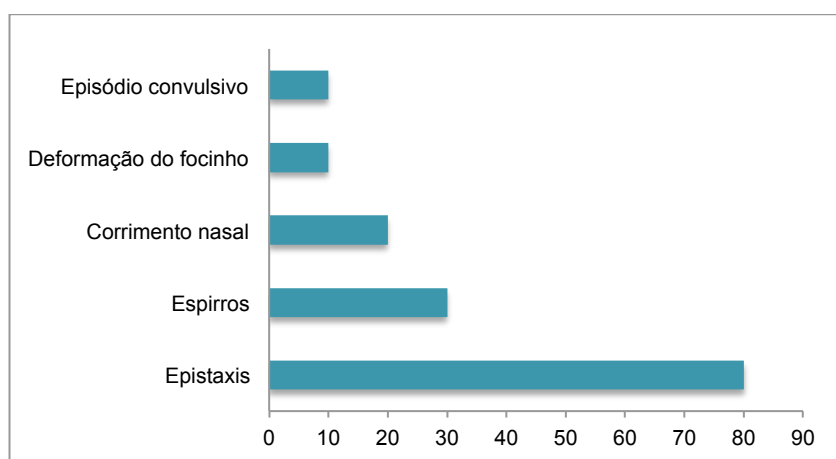
O intervalo de idade dos pacientes encontrava-se compreendido entre os 7 e os 14 anos de idade. A idade média dos caninos com tumores nasosinusais foi de 10,6 anos com desvio-padrão (DP) de 2,24 e mediana de 10,5.

## 3.2. Sinais clínicos

### 3.2.1. Estímulo iatrorrópico

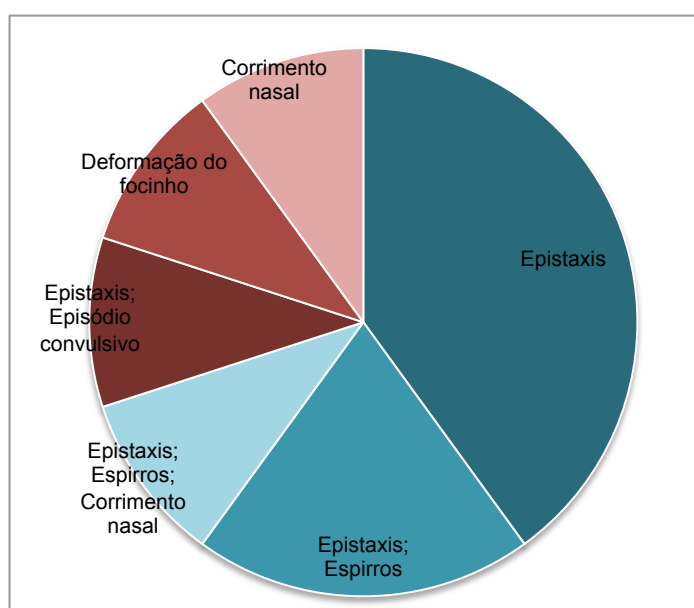
Na maioria dos cães presentes em consulta, os sinais reconhecidos pelos proprietários que motivaram a consulta foram predominantemente sinais nasais. Em 80% (n=8) dos pacientes o estímulo iatrorrópico foi epistaxis, seguindo-se os espirros em 30% dos casos (n=3) e corrimento nasal seroso/purulento (20%; n=2) (Gráfico 2).

**Gráfico 2.** Distribuição percentual dos diferentes sinais clínicos enquanto estímulos iatrorrópicos.



Considerando o conjunto de sinais clínicos que motivaram a consulta, apresentados por cada animal em estudo, é possível verificar que a maioria dos animais apresentavam apenas epistaxis (40%; n=4) e 20%(n=2) apresentavam epistaxis e espirros. Dos animais em estudo 10% (n=1) apresentavam os seguintes conjuntos de sinais: epistaxis, espirros e corrimento nasal; epistaxis e episódio convulsivo; deformação nasal; corrimento nasal (Gráfico 3).

**Gráfico 3.** Distribuição percentual dos estímulos iatrorrópicos em cada animal incluído no estudo.

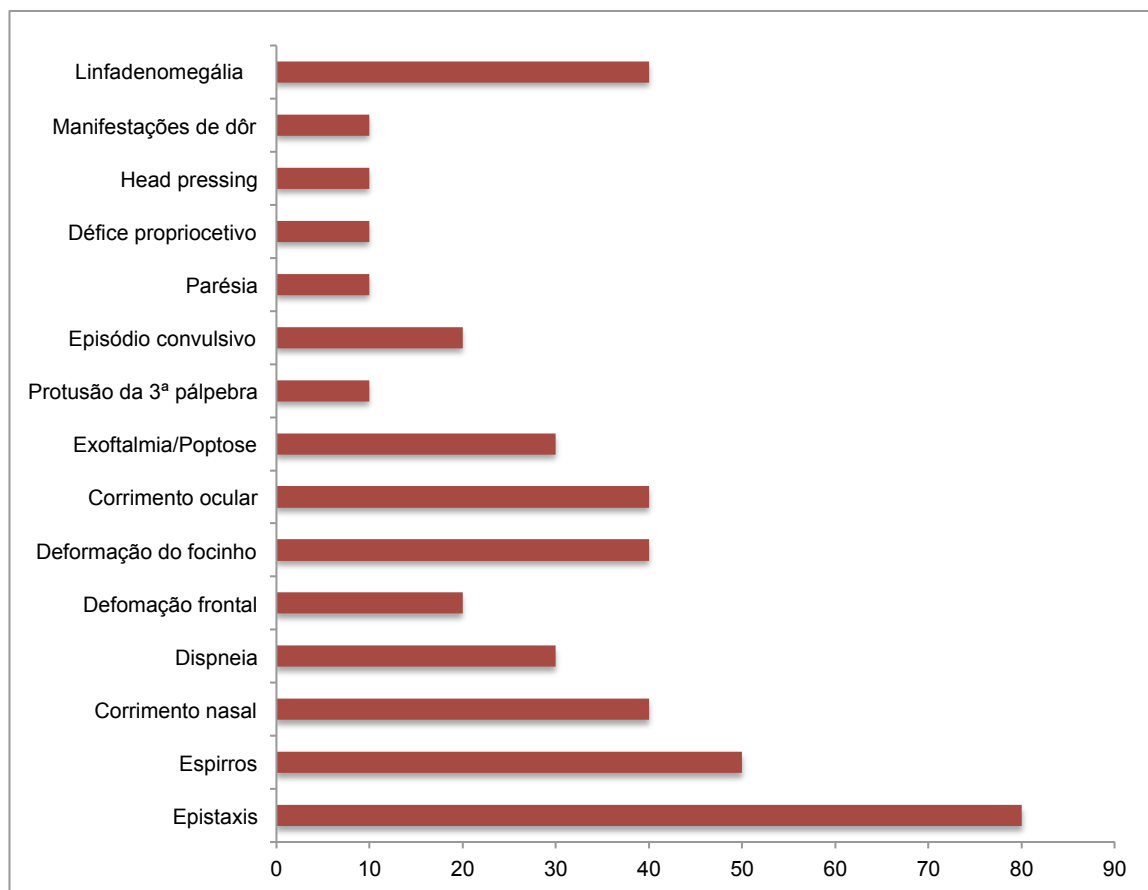


Realça-se ainda que, embora não represente um estímulo iatrorrópico, ao exame físico, dois dos pacientes (20%) apresentaram linfadenomegália submandibular.

### 3.2.2. Sinais clínicos manifestados no decurso da doença

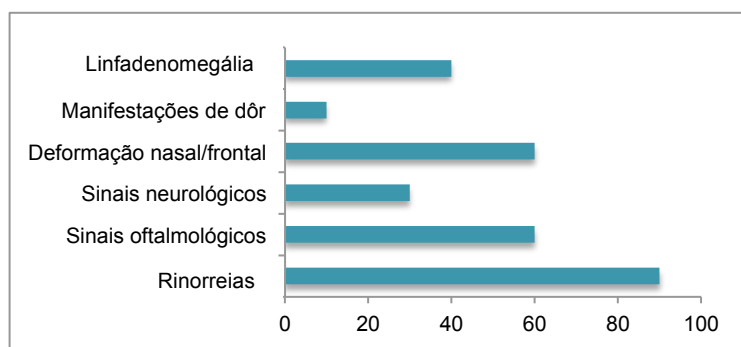
Na amostra em estudo, a epistaxis foi o sinal clínico tardio mais frequentemente manifestado (80%; n=8), seguindo-se os espirros (50%; n=5), corrimento nasal, deformação do focinho, corrimento ocular e a linfadenomegália (40%; n=4) (Gráfico 4).

**Gráfico 4.** Distribuição percentual dos sinais clínicos manifestados no decurso da doença na amostra em estudo.



Agrupando os sinais clínicos manifestados no decurso da doença em conjuntos de sinais nasais, oftalmológicos, neurológicos, deformação nasal/frontal e linfadenomegália (Gráfico 5) conclui-se que a maioria dos animais (90%; n=9) apresentou rinorreias (epistaxis, espirros, corrimento nasal e/ou dispneia). A deformação nasal ou frontal e os sinais oftalmológicos (protusão da terceira pálpebra, exoftalmia e/ou corrimento ocular) ocorreram em 60% (n=6) dos pacientes. Os sinais neurológicos (*head pressing*, défice proprioceptivo, parésia e/ou episódio convulsivo) também se encontraram representados na amostra em estudo (30%; n=3).

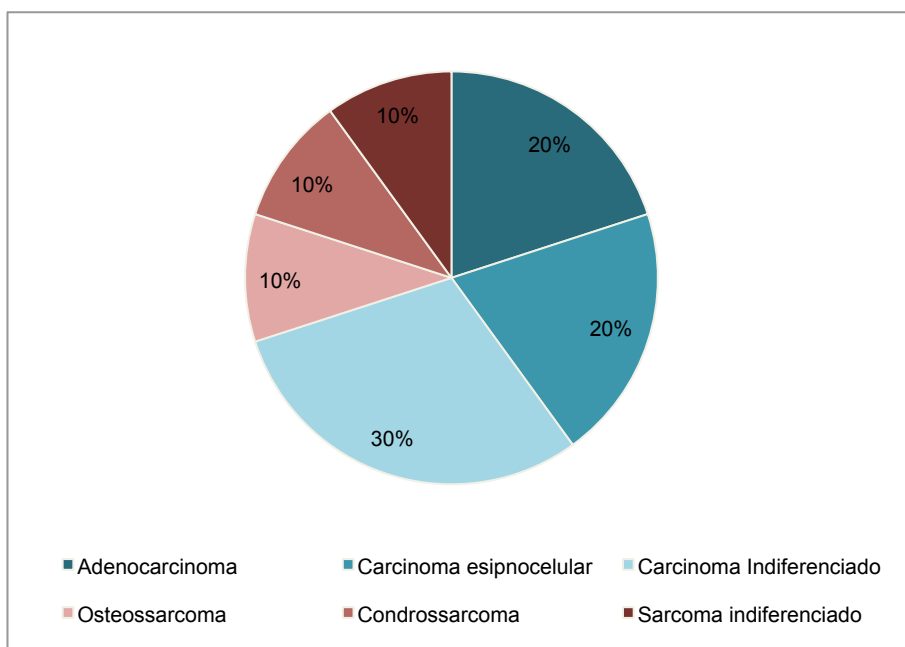
**Gráfico 5.** Distribuição percentual dos conjuntos de sinais clínicos manifestados no decurso da doença na amostra em estudo.



### 3.3. Classificação histológica e localização das neoplasias sinonasais

O tipo histológico de neoplasias sinonasais com maior representação na amostra em estudo corresponde ao carcinoma (70% dos pacientes). Em 30% dos pacientes incluídos neste estudo foi diagnosticado carcinoma nasal indiferenciado, seguindo-se do diagnóstico de adenocarcinoma (20%) e de carcinoma espinocelular (CEC) (20%) (Gráfico 6). Os sarcomas nasais também se encontram representados na amostra, mas em menor número (30% dos pacientes), divididos de igual modo (10% da amostra total) por osteossarcoma, condrossarcoma e sarcoma indiferenciado (Gráfico 6). O gráfico 6 resume os tipos histológicos diagnosticados nos animais em estudo.

**Gráfico 6.** Classificação histológica das neoplasias sinonasais na amostra em estudo.



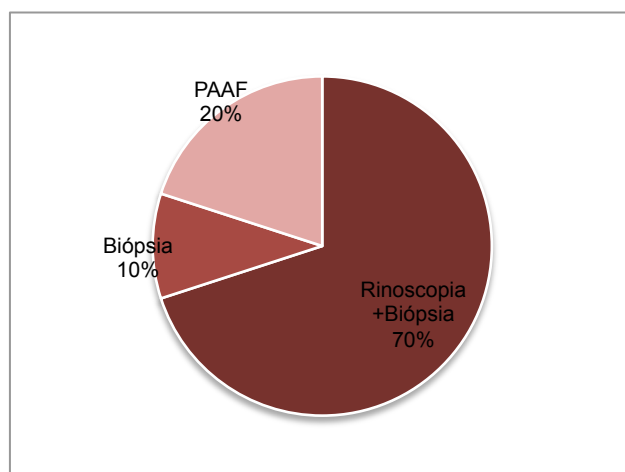
Relativamente à localização anatómica das neoplasias, foi possível distinguir nos pacientes em estudo a localização primária do tumor. Verificou-se, com recurso a TC e rinoscopia, que a maioria das massas tumorais tinha origem na cavidade nasal (80%). Em dois dos caninos em estudo (20%), as massas localizavam-se no seio frontal.



### 3.4. Exames complementares de diagnóstico

A rinoscopia foi o exame imagiológico ao qual a maioria dos animais foram submetidos durante o percurso diagnóstico (80%; n=8), seguido da TC (60%; n=6). Apenas 1 paciente foi submetido ao exame radiográfico convencional da cavidade nasal.

**Gráfico 7.** Distribuição percentual do método de colheita da amostra e tipo de amostra colhida nos animais em estudo.



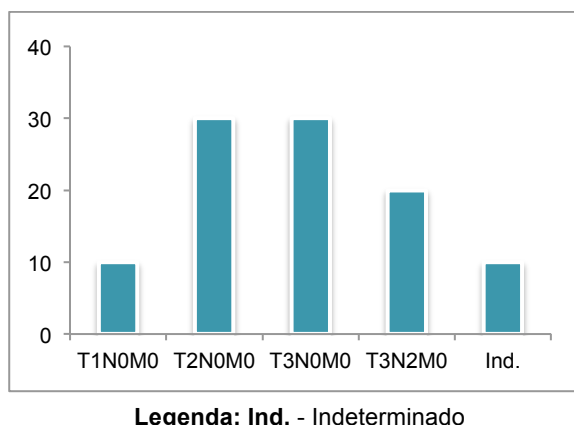
Na maioria dos animais em estudo, a amostra foi colhida por biópsia do tumor intranasal guiada por rinoscopia (70%; n=7). Contudo, num dos pacientes foi realizada uma biópsia cega. Nestes casos o diagnóstico foi obtido após o estudo histopatológico da amostra colhida. Em dois dos animais a colheita da amostra foi realizada por PAAF dos seios frontais, seguindo-se exame citopatológico do material aspirado (Gráfico 7).

### 3.5. Estadiamento Clínico

De acordo com a informação obtida através do exame físico e dados obtidos através dos métodos complementares de diagnóstico, foi possível o estadiamento clínico, na altura do diagnóstico, na maioria dos caninos representados na amostra. No entanto, no caso do paciente 5, as informações obtidas no processo clínico não permitiram realizar um estadiamento do paciente. Nos restantes 9 pacientes foi possível o estadiamento clínico de acordo com a classificação TNM (OMS) (Owen, 1980b) (Gráfico 8).

Através da observação do gráfico 8, podemos afirmar que, os animais em estudo se encontraram agrupados em 4 estadios diferentes (T1N0M0, T2N0M0, T3N0M0 e T3N2M0). Num dos casos (10%) o tumor primário encontrava-se circunscrito a uma cavidade nasal com invasão óssea mínima (T1). Em três dos pacientes (30%), os exames imagiológicos revelaram um tumor bilateral, nalguns casos com destruição óssea moderada (T2). Nos restantes 5 pacientes (50%), o tumor primário invadia os tecidos vizinhos (T3).

**Gráfico 8.** Distribuição percentual dos estadios clínicos dos pacientes em estudo.



Quando consideramos a possível metastização nos linfonodos regionais, em dois dos pacientes (20%), pacientes esses incluídos no estadio T3, verificou-se metastização nos linfonodos regionais (submandibulares). Os exames imagiológicos não revelaram metastização à distância em nenhum dos casos em estudo.

### 3.6. Terapêutica

Os planos de tratamento considerados para os pacientes em estudo foram individualizados e selecionados de acordo com o estadiamento da doença, tipo histológico da neoplasia nasal, presença de outros processos patológicos concomitantes e estado de saúde geral do paciente. Em última análise, as decisões terapêuticas foram baseadas na aprovação dos proprietários.

Os protocolos terapêuticos incluíam o recurso a fármacos quimioterápicos quer em regime de fármaco único, quer em regime de associação de fármacos (Quadro 7).

Considerando os protocolos monofarmacológicos, dos 10 pacientes em estudo, foi administrada carboplatina (200-300 mg/m<sup>2</sup>, IV, cada 21 dias, perfazendo um total de 4 administrações) em 2 dos pacientes. Em 3 dos pacientes foi administrada ciclofosfamida em administração metronómica (15 mg/m<sup>2</sup>, PO, SID, *ad aeternum*).

Nos restantes 5 pacientes, as estratégias terapêuticas incluíram a administração de mais que um fármaco citostático, associados, em alguns casos, a fármacos imunomoduladores e/ou inibidores da angiogénese. Num destes pacientes foi administrada carboplatina (250 mg/m<sup>2</sup>, IV, cada 21 dias, perfazendo um total de 5 administrações) associada a manutenção com ciclofosfamida em administração metronómica (15 mg/m<sup>2</sup>, PO, cada 72 horas, *ad aeternum*) e a toceranib (3 mg/kg, PO, cada 72 horas).

Em dois dos pacientes recorreu-se a apenas uma administração de carboplatina (250 e 300 mg/m<sup>2</sup>, IV) seguida da administração de ciclofosfamida (15 mg/m<sup>2</sup>, PO, cada 72 horas, *ad aeternum*) e a toceranib (3 mg/kg, PO, cada 72 horas, *ad aeternum*). Os dois restantes pacientes foram tratados com protocolos quimioterápicos baseados na administração de doses alternadas de doxorrubicina (30 mg/m<sup>2</sup>, IV) e carboplatina (250 mg/m<sup>2</sup>, IV) a cada 21 dias perfazendo um total de 8 doses, num dos casos, e de apenas 2 doses no outro. Ao paciente submetido a 2 doses do protocolo combinado de doxorrubicina e carboplatina foi administrado toceranib (3 mg/kg, PO, cada 72 horas, *ad*

*aeternum*). Além disso, em ambos os pacientes foi associada ciclofosfamida em administração metronômica (15 mg/m<sup>2</sup>, PO, cada 72 horas, *ad aeternum*).

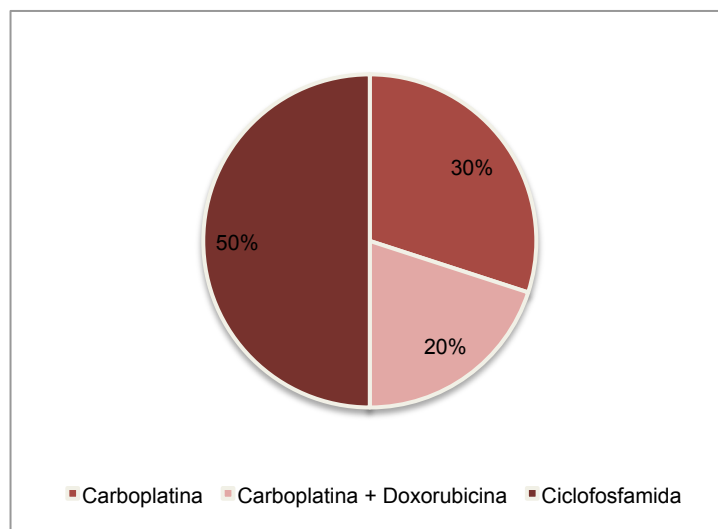
**Quadro 7.** Protocolos quimioterápicos aplicados nos pacientes em estudo.

PACIENTE	TIPO HISTOLÓGICO	ESTADIAMENTO CLÍNICO	FÁRMACO ADMINISTRADO POSOLOGIA
1 2	Osteossarcoma CEC	T3N0M0 T3N2M0	Carboplatina 200-300 mg/m <sup>2</sup> , IV, cada 21 dias (4 administrações)
3 4 5	Adenocarcinoma Carcinoma indif. Carcinoma indif.	T2N0M0 T2N0M0 Indeterminado	Ciclofosfamida 15 mg/m <sup>2</sup> , PO, cada 72 horas ( <i>ad aeternum</i> )
6	CEC	T3N2M0	Carboplatina 250 mg/m <sup>2</sup> , IV, cada 21 dias (5 administrações)
			Ciclofosfamida 15 mg/m <sup>2</sup> , PO, cada 72 horas ( <i>ad aeternum</i> )
			Toceranib 3 mg/kg, PO, cada 72 horas, ( <i>ad aeternum</i> )
7 8	Condrossarcoma Carcinoma indif.	T2N0M0 T1N0M0	Carboplatina 250 e 300 mg/m <sup>2</sup> , IV (1 administração)
			Ciclofosfamida 15 mg/m <sup>2</sup> , PO, cada 72 horas ( <i>ad aeternum</i> )
			Toceranib 3 mg/kg, PO, cada 72 horas, ( <i>ad aeternum</i> )
9	Adenocarcinoma	T3N0M0	Doxorrubicina; Carboplatina 30 mg/m <sup>2</sup> , IV; 250 mg/m <sup>2</sup> , IV; doses alternadas cada 21 dias (8 administrações)
10	Sarcoma indif.	T3N0M0	Doxorrubicina; Carboplatina 30 mg/m <sup>2</sup> , IV; 250 mg/m <sup>2</sup> , IV; doses alternadas cada 21 dias (2 administrações)
			Ciclofosfamida 15 mg/m <sup>2</sup> , PO, cada 72 horas ( <i>ad aeternum</i> )
			Toceranib 3 mg/kg, PO, cada 72 horas, ( <i>ad aeternum</i> )

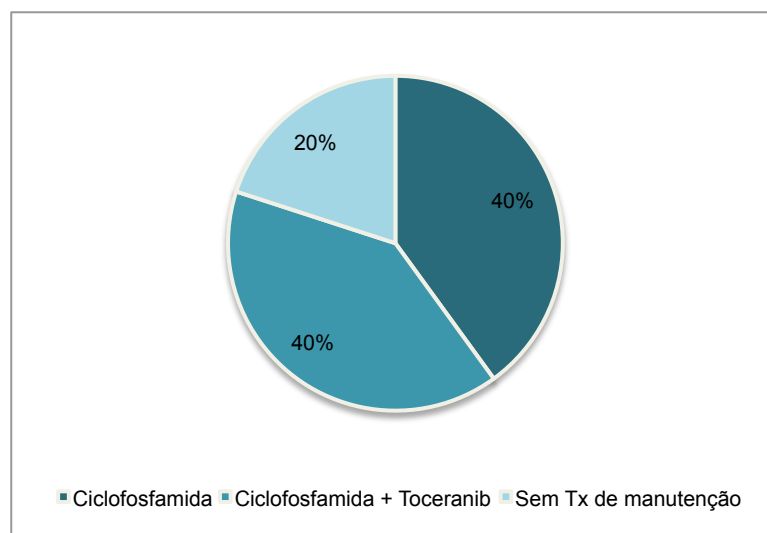
**Legenda:** CEC - carcinoma espinocelular; **Carcinoma indif.** - carcinoma indiferenciado; **Sarcoma indif.** - sarcoma indiferenciado; **IV** - endovenoso; **PO** - *per os*.

Em resumo, os esquemas quimioterápicos previamente descritos incluíam o recurso a carboplatina (n=3), carboplatina associada a doxorubicina (n=2) ou ciclofosfamida (n=5) como tratamento de indução (Gráfico 9) e tratamentos de manutenção com ciclofosfamida e toceranib por si só ou em associação (Gráfico 10).

**Gráfico 9.** Fármacos quimioterápicos utilizados num esquema de indução na amostra de animais em estudo.



**Gráfico 10.** Fármacos quimioterápicos utilizados em regime de manutenção na amostra de animais em estudo.



Para além dos fármacos citostáticos e/ou imunomoduladores, foram ainda administrados, em todos os casos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e, na maioria dos casos, antibióticos. Em 6 cães foi administrado meloxicam (pacientes 1, 3, 4, 5, 6 e 9) (0,1 mg/kg, PO, SID). No caso do paciente 1 o meloxicam foi precedido por cimicoxib (2mg/kg, PO, SID). Nos restantes 4 cães (pacientes 2, 10, 7 e 8) foi administrado firocoxib (5 mg/kg, PO, SID). Nos casos dos pacientes 4 e 5, com o objetivo de controlar sinais clínicos relacionados com a progressão da doença (dispneia por falta de ventilação

nas narinas e linfadenomegália, respetivamente), o AINE foi substituído por um corticoesteroide (prednisolona na dose 0,25 mg/kg, PO, SID). Foi considerada antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico (20 mg/kg, PO, BID) em 8 pacientes. Num destes pacientes foi ainda adicionado enrofloxacin (5 mg/kg, PO, SID).

Considerando o manejo da dor, em 8 pacientes foi administrado tramadol (2-5 mg/kg, PO, BID). Em alguns casos, o tramadol foi associado a fentanilo (4 µg/kg/h, pensos de aplicação transdérmica), a gabapentina (5-10 mg/kg, PO, BID) ou a metadona (0,2 mg/kg, IM, BID).

Os planos de tratamento incluíam ainda a administração de gastroprotetores (omeprazol na dose 0,5-1,5 mg/kg, PO, SID; sulcrafato na dose 0,5-1 g/kg, PO, SID; e/ou famotidina na dose 0,5-1 mg/kg, PO, SID), antieméticos (maropitant na dose 2 mg/kg, PO, SID; metoclopramida na dose 0,25-0,5 mg/kg, PO, BID) e estimuladores do apetite (mirtazapina na dose 0,6 mg/kg, PO, SID), quando considerado necessário.

### 3.7. Avaliação dos efeitos secundários adversos dos fármacos quimioterápicos

As reações adversas após quimioterapia foram registadas e classificadas segundo os critérios VCOG - CTCAE (*Veterinary Co-operative Oncology Group - common terminology criteria for adverse events*). Dos 10 cães incluídos na amostra em estudo, 3 (30%) sofreram efeitos secundários adversos resultantes da administração dos fármacos quimioterápicos. Em todos os casos a toxicidade associada à quimioterapia correspondeu a toxicidade gastrointestinal (GI) (Quadro 8).

**Quadro 8.** Classificação dos efeitos secundários adversos na amostra em estudo (segundo os critérios VCOG - CTCAE)

PACIENTE	PROTOCOLO QUIMIOTERÁPICO	TOXICIDADE GI EVENTO	GRAU
2	Carboplatina	Diarreia	2
6	Carboplatina; Ciclofosfamida; Toceranib	Diarreia	2
		Vómito	1
10	Carboplatina + Doxorrubicina; Ciclofosfamida; Toceranib	Diarreia	2
		Anorexia	2

Considerando os canídeos que sofreram efeitos secundários adversos, todos os pacientes tiveram diarreia (grau 2). Além da diarreia, o paciente 6 demonstrou apresentou vômito (grau 1). O paciente 10 apresentou episódios de anorexia (grau 2).

### **3.8. Resultados da terapêutica instituída**

Dos 10 cães em estudo, 4 cães (40%) ainda se encontravam vivos na altura da análise dos dados com mediana de sobrevivência de 734 dias (aproximadamente 24,5 meses) e TMS de 627 (aproximadamente 20,9 meses). É ainda importante referir o intervalo de sobrevivência. O menor tempo de sobrevivência correspondeu a 95 dias (aproximadamente 3,2 meses) e o maior tempo de sobrevivência foi de 969 dias (aproximadamente 32,3 meses). Destes cães, 2 (20%) entraram em remissão parcial e um cão (10%) entrou em remissão completa. Nos restantes 6 (60%) cães, a persistência e progressão da doença conduziram à escolha da eutanásia. Nestes 6 cães o TMS calculou-se em 262 dias (aproximadamente 8,1 meses) com uma mediana de sobrevivência de 150 dias (aproximadamente 5 meses).

Considerando o total da amostra (n=10) o TMS foi de 408 dias (13,6 meses) e a mediana de sobrevivência foi de 326 dias (10,9 meses).

## **4. Discussão**

### **4.1 Caracterização da amostra**

Verificou-se que a maioria dos canídeos em estudo pertencia a uma raça pura (n=7; 70%), sendo o *Cocker Spaniel* a raça mais representada (n=2; 20%) neste estudo. A prevalência de cada raça pura justifica-se provavelmente pela popularidade da mesma no nosso país. Devido à natureza retrospectiva do estudo, não foi possível determinar a relação exata entre a largura e o comprimento do crânio (índice cefálico). Destaca-se que em 80% (n=8) dos casos, o crânio dos cães em questão era do tipo mesaticefálico, não se encontrando representados pacientes com crânios dolicocefálicos, ao contrário do que tem sido descrito (Vanherberghen et al., 2009; Meler et al., 2008). Para além do tipo de crânio estar relacionado com a raça em questão que, como já referido, poderá depender da popularidade da raça, é necessário frisar que o reduzido número de animais em estudo não permite descartar uma maior prevalência de neoplasias sinonasais em cães com crânios dolicocefálicos. A maior representação de machos (80%) em relação às fêmeas vai de encontro aos resultados de alguns estudos que apontam para uma maior incidência de neoplasias sinonasais em machos (Morris & Dobson, 2001). À semelhança do descrito por diversos autores (Harris, et al., 2014; Avner et al., 2008; Meler et al., 2008), a idade média dos cães com tumores sinonasais correspondeu a 10,6, anos estando a idade dos cães em estudo compreendida entre os 7 e os 14 anos. Contudo, o MV deve estar consciente que uma maior prevalência de neoplasias sinonasais em cães de meia-idade a geriátricos, embora permita priorizar o diagnóstico, não exclui a ocorrência desta doença em pacientes mais novos. De facto têm sido descritos casos em pacientes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos (Lobetti, 2009; Meler et al., 2008).

### **4.2. Sinais clínicos**

À data da apresentação, a grande maioria (90%) dos animais apresentavam sinais nasais acompanhados, ou não, de sinais aparentemente não relacionados diretamente com a cavidade nasal, o que se justifica pelo facto de se tratar de uma doença localmente agressiva. Embora a maioria dos animais em estudo apresentassem sinais clínicos diretamente relacionados com a cavidade nasal, há que ter presente que alguns pacientes podem não apresentar sinais clínicos locais apresentando apenas sinais clínicos sistémicos (Gieger & Northrup, 2004).

A epistáxis foi o sinal clínico mais frequentemente observado, ocorrendo em 80% dos casos. Na verdade, em 40% dos cães em estudo, a epistáxis foi o único sinal clínico manifestado numa fase inicial. A maioria dos autores refere-se, de facto, à epistáxis como um dos sinais clínicos mais frequentemente detetados em cães com neoplasias sinonasais (Harris et al., 2014; Maruo et al., 2010; Meler et al., 2008; Northrup et al., 2001). A presença de epistáxis não é um sinal patognomónico, pelo que não exclui a possível presença de outros processos patológicos, incluindo afeções sistémicas (Lobetti et al., 2009).

Num dos pacientes, a ocorrência de um episódio convulsivo acompanhado de epistáxis motivou a primeira consulta. As neoplasias sinonasais muito vezes são diagnosticadas numa fase tardia da evolução da doença, em que a invasão das estruturas locais já é muito marcada (Turek & Lana, 2013; Avner et al., 2008), o que justifica a presença deste tipo de sinais clínicos à apresentação.

É ainda de ressaltar que, num dos pacientes, o único estímulo iatrotrópico registado é a presença de uma deformação nasal. Pela natureza da doença, é improvável a presença de deformação nasal, que representaria a presença de tumor macroscópico, na ausência de outros sinais clínicos associados, como os espirros (motivados pela presença de uma obstrução nasal) ou a epistáxis (associada a processos de erosão e invasão da estruturas locais). A justificação pode ser tão simples como se tratar de uma omissão na descrição de outros sinais clínicos associados. A maioria dos casos de tumores sinonasais em estudo foram referenciados ao HVB a partir de outros CAMV. Assim, outra explicação poderá residir na administração de antibióticos e anti-inflamatórios como tratamento sintomático, ou na tentativa de diagnóstico terapêutico num acompanhamento inicial, como de facto ocorreu na grande maioria dos casos referenciados. A antibioterapia e terapêutica anti-inflamatória poderão ter resolvido temporariamente outros sinais clínicos associados, como os espirros e a epistáxis, não descritos pelo proprietário, tendo sido apenas visível a ocorrência de deformação nasal.

Na maioria dos casos, a epistáxis tornou-se crónica ou intermitente (80%; n=8) refletindo a persistência destes sinais nos animais em tratamento. No decurso da doença foram ainda manifestados sinais oftalmológicos (60%; n=6) e/ou neurológicos (30%; n=3), bem como deformação nasal ou frontal (40%; n=4), que indicam a presença, nestes casos, de doença progressiva.

Ao exame físico, em 4 animais (40%) foi detetado aumento da dimensão dos linfonodos regionais. A linfadenomegália metastática não foi confirmada por exames histopatológicos em nenhum dos casos, pelo que, embora o índice de suspeita seja elevado, não é possível afirmar categoricamente tratar-se de uma taxa de metastização de 40%, podendo tratar-se de resultados falsos positivos. De facto a linfadenomegália pode ser metastática ou reativa à infeção crónica. Considerando que, de facto, a linfadenomegália registada corresponde a metastização nos linfonodos locais, e embora se trate de uma amostra pequena, este dado não deixa de ser surpreendente, tendo em conta que, na maioria dos estudos, a metastização nos linfonodos regionais (avaliada ao exame físico) tem-se revelado pouco frequente (Maruo et al., 2010; LaDue et al., 1999; Buchholz et al., 2009). Contudo, é importante referir que, na altura da necrópsia, alguns autores têm confirmado taxas de metastização nos linfonodos tão elevadas como as representadas nesta amostra (Théon, et al, 1993; Adams et al., 1987). Embora este seja um dos muitos aspetos desta doença que carece de mais investigação, é possível que, de facto, a metastização nos linfonodos locais seja mais frequente do que o classicamente descrito na bibliografia sendo detetada com pouca precisão. Assim, seria importante uma sistematização no método de estadiamento clínico baseada em exames complementares de diagnóstico que permitam confirmar ou descartar histopatologicamente a metastização nos linfonodos locais.

#### **4.3. Classificação histológica e localização das neoplasias sinonasais**

Apreciando a classificação histológica das neoplasias sinonasais em estudo, é possível observar que as proporções dos diferentes tipos histológicos representados na amostra não diferem das distribuições histológicas descritas na bibliografia com uma maior representação de carcinomas sinonasais (70%; n=7) que de sarcomas sinonasais (30%; n=3). No entanto, considerando o reduzido número de pacientes em estudo, não se pode descartar a hipótese dos resultados obtidos se terem devido ao acaso.



Considerando os subtipos histológicos de carcinomas nasais, era de esperar que o adenocarcinoma fosse um dos subtipos mais comuns, seguindo-se o carcinoma indiferenciado e o carcinoma espinocelular (Mason et al., 2013; Avner et al., 2008; Yoon et al., 2008; Kondo et al., 2008). Os sarcomas sinonasais ocorreram em apenas 3 (30%) dos pacientes em estudo. Num destes pacientes foi diagnosticado sarcoma indiferenciado. Os sarcomas indiferenciados são dos tipos de neoplasias sinonasais menos comuns, representando cerca de 1% de todas as neoplasias sinonasais nos cães (Kondo et al., 2008; Yoon et al., 2008; LaDue et al., 1999).

É importante mencionar que, considerando o diferente comportamento biológico dos diferentes tipos histológicos de neoplasia, a utilização do diagnóstico histológico de neoplasias sinonasais como fator prognóstico é lógica e tentadora. Contudo, ainda persistem dúvidas se de facto influencia a sobrevivência. Grande parte dos autores aponta para o facto de o tipo histológico não influenciar o prognóstico em cães com neoplasias sinonasais submetidos a tratamento radioterápico (Evans, Goldschmidt, McKee & Harvey, 1989; LaDue et al., 1999; Adams et al., 2005; Adams et al., 2009).

Na maioria das vezes, esta afeção atinge áreas anatómicas múltiplas, i.e., a cavidade nasal e os seios paranasais, tornando indistinguíveis neoplasias com origem intranasal de neoplasias com origem sinusal, pelo que é comum referir-se às mesmas como entidades não independentes, razão pela qual o termo neoplasia sinonasal é usado para descrever esta doença. Neste estudo a localização anatómica primária das neoplasias sinonasais foi predominantemente nasal (80%; n=8) com deteção de 2 (20%) casos em que a massa tumoral se localizava nos seio frontais. Esta distinção tornou-se possível pois foi clara, nestes pacientes, através de estudos imagiológicos, a circunscrição das neoplasias ao seio frontal.

#### **4.4. Exames complementares de diagnóstico**

Apenas um dos cães foi submetido a exame radiográfico convencional da cavidade nasal. Tratando-se de um exame imagiológico relativamente simples e pouco dispendioso, quando comparado com técnicas imagiológicas mais avançadas seria de esperar que o recurso à radiologia convencional fosse um dos primeiros passos no processo diagnóstico. Contudo, o facto de apenas um dos cães ter sido submetido a exame radiográfico da cavidade nasal no HVB não exclui a possibilidade de este ter sido realizado nos CAMV iniciais, antes da referência do caso para o HVB. Aquando da consulta no HVB, o passo seguinte no percurso de diagnóstico será então a realização de um exame endoscópico e/ou uma TC, o que de facto ocorreu na maioria dos cães em estudo (80% e 60%, respetivamente).

Quanto à colheita da amostra, em 7 dos casos (70%) a mesma foi guiada por rinoscopia. Em todos os casos em que se procedeu à rinoscopia, esta técnica permitiu a colheita adequada de amostras, o que se explica pela facilidade na visualização dos tecidos da cavidade nasal e na colheita guiada de material (McCarthy, 2005; Knotek et al., 2000). Num dos casos, a biópsia cega permitiu o diagnóstico histopatológico. Estes resultados demonstram que, embora com os cuidados devidos, a biópsia cega poderá, em alguns casos, fornecer um diagnóstico quando não está disponível o recurso a outros métodos de diagnóstico mais sofisticados. Nos dois casos de neoplasias sinonasais com extensão evidente aos seios frontais, foi possível o diagnóstico por PAAF dos seios frontais, o que mais uma vez suporta a ideia de que um método de diagnóstico mais simples poderá, nalguns casos fornecer um diagnóstico.

#### **4.5. Estadiamento**

Não foi possível estadiar a doença num dos casos, por falta de informação no registo clínico do paciente, uma das limitações dos estudos retrospectivos. Na maioria dos casos (80%; n=8), a extensão anatómica do tumor primário revelou-se bastante avançada à altura do diagnóstico, já sendo apreciável a bilateralidade do tumor com destruição óssea ou a invasão dos tecidos vizinhos (T3). Este dado está em concordância com a bibliografia disponível. Na realidade, na maioria dos estudos descreve-se uma apresentação tardia no curso da doença (Mason et al., 2013; Adams et al., 2009). A deteção tardia dos tumores sinonasais poderá contribuir para a dificuldade em alcançar o objetivo terapêutico, o controlo local do tumor.

A metastização nos linfonodos regionais foi inferida através da palpação e identificação do aumento dos mesmos, não estando disponíveis resultados de exames citológicos que confirmem a presença de metástases, pelo que estes resultados podem representar falsos positivos, como já discutido. Para um correto estadiamento clínico, tornar-se-ia essencial o recurso a exames complementares de diagnóstico (como a PAAF dos linfonodos regionais) para descartar, de igual modo, a ocorrência de falsos negativos ao exame físico.

Após realização de exames radiográficos à cavidade torácica, não foi possível eliminar a presença de metástases pulmonares, tendo sido todos os animais incluídos na categoria M0, considerando-se que provavelmente não ocorreu metastização à distância em nenhum dos pacientes. Contudo, a ocorrência de micrometástases não pode ser totalmente descartada, na medida em que estas poderiam não ser detetáveis no exame radiográfico.

##### **4.5.1. Limitações no método de estadiamento TNM**

O estadiamento TNM tornou-se o padrão internacional, globalmente aceite, quer em Medicina Veterinária como em Medicina Humana, na descrição da extensão da doença oncológica devendo permitir a formulação de uma estratégia de tratamento adequada e, também, prever resultados da aplicação de determinadas estratégias terapêuticas. Isto ocorreu, provavelmente porque o sistema TNM é um método simples. Esta simplicidade, que resulta na grande utilidade deste sistema, poderá ser precisamente o que o torna suscetível a erros de precisão. A título de exemplo, a classificação dos linfonodos baseia-se no exame físico (palpação) para determinar o aumento dos mesmos e recorre à fixação destes como critério para inclusão no estadiamento N3. A própria classificação no estadiamento T3 de pacientes como "invasão dos tecidos vizinhos" não deixa de ser muito abrangente e vaga.

Apesar de, no caso dos tumores sinonasais, os fatores prognósticos permanecem imprecisos e as opiniões divergirem entre autores e, embora a extensão anatómica da doença ainda seja um dos fatores prognósticos mais importantes na classificação TNM, seria importante a integração de outro tipo de informação prognóstica, permitindo que fatores não-anatómicos fossem incorporados na classificação tradicional. Este poderá ser um grande desafio na evolução dos sistemas de estadiamento clássicos em Oncologia.

Provavelmente, o estadiamento dos pacientes incluídos no estudo segundo métodos de estadiamento que não o sistema TNM, como por exemplo, o sistema proposto por Adams et al. 2009 (como descrito no quadro 6) poderia teoricamente não só descrever com maior exatidão a localização e extensão local do tumor nasal, como oferecer uma menor incerteza na previsão do prognóstico de cães com

neoplasias intranasais. Contudo, a aplicação do mesmo tem por base o pressuposto do tratamento incluir a radioterapia. Além disso, o recurso a TC é indispensável na descrição da extensão da doença, exame esse que não é possível realizar em todos os pacientes. É ainda de acrescentar que, como já discutido, o método de estadiamento proposto por Adams et al. (2009) não é um método de estadiamento totalmente consensual entre autores.

Assim, e apesar de todas as limitações a este associadas, o sistema TNM não deixa de desempenhar um papel fulcral no que diz respeito à padronização da nomenclatura e comunicação de resultados.

#### **4.6. Terapêutica**

Em Oncologia Veterinária os compostos platinados têm sido frequentemente utilizados. Embora a carboplatina seja principalmente empregue no tratamento adjuvante de osteossarcomas apendiculares, quer por si só, quer em combinação com a doxorubicina, apresenta atividade terapêutica contra uma variedade de carcinomas bem como sarcomas (Skorupski, Uhl, Szivek, Allstadt Frazier, Rebhun & Rodriguez, 2016; Selmic et al., 2014; Lane, Black & Wyatt, 2012; Dominguez, Devisis, Cadile, Sarbu & Kitchell, 2009). Assim, a carboplatina tem sido aplicada, com atividade e resultados variáveis, no tratamento de CEC, carcinomas pulmonares, pleurais e mediastínicos, carcinomas das células de transição da bexiga, adenocarcinomas das glândulas perianais, adenocarcinomas da tiroide, sarcomas de tecidos moles, melanomas orais e cutâneos e mesoteliomas (Wouda, Borrego, Keuler & Stein, 2016; Dank et al., 2014; Dominguez et al., 2009; Murphy, et al., 2006; Charney et al., 2005; Vos, Burm, Focker, Boschloo, Karsijns, & van der Waal, 2005; Boria et al., 2005; Rassnick et al., 2001). Do mesmo modo, a doxorubicina apresenta um espectro alargado de atividade antitumoral que inclui carcinomas e sarcomas de tecidos moles (Robat, Burton, Thamm & Vail, 2013; Selting et al., 2005). Além de corresponder a um dos pilares terapêuticos em protocolos de agente múltiplos no tratamento do linfoma e do osteossarcoma, a doxorubicina também tem sido apontada como o fármaco de eleição para o tratamento do hemangiosarcoma (Skorupski et al., 2016; Selmic et al., 2014; Burton, Garrett-Mayer & Thamm, 2013; Wiley, Rook, Clifford, Gregor & Sorenmo, 2010; Rebhun, Kent, Borrofska, Frazier, Skorupski & Rodriguez, 2011; Bulakowski et al., 2008). Deste modo, e considerando a relativa eficácia da carboplatina no tratamento de carcinomas, justifica-se a escolha terapêutica para a maioria dos pacientes com tumores sinonasais no presente estudo, cujo tratamento se baseou quer na administração de carboplatina como fármaco indutor por si só (em cinco dos pacientes), quer na combinação da carboplatina com a doxorubicina (em dois dos pacientes).

A escolha terapêutica não recaiu sobre a carboplatina e/ou a doxorubicina nos restantes três pacientes. Nestes casos, o plano terapêutico considerado compreendeu a administração de ciclofosfamida em baixas doses num regime continuado monofármaco. Em 2000, Hanahan, Bergers e Bergsland cunharam o termo quimioterapia metronómica, referindo-se a uma nova estratégia de administração de fármacos quimioterápicos. Esta estratégia terapêutica baseava-se no pressuposto de que a administração de alguns fármacos quimioterápicos em baixas doses de forma frequente e contínua, sem necessidade de períodos de intervalo entre administrações, como ocorre com os fármacos quimioterápicos clássicos, poderia surtir efeito anti-angiogénico, alterando desta forma o microambiente tumoral (Hanahan et al., 2000). Desde essa altura, a quimioterapia metronómica tem sido alvo de vários estudos em Medicina Veterinária e os fármacos anti-angiogénicos têm-se tornado

alternativas interessantes e/ou têm sido utilizados como adjuvantes aos fármacos quimioterápicos administrados de forma clássica. Para além da inibição da angiogénese, alguns estudos têm demonstrado que a administração crónica de baixas doses de ciclofosfamida poderá favorecer a imunidade antitumoral (London et al., 2015; Burton, Mitchell, Thamm, Dow & Biller, 2011; Elmslie, Glawe & Dow, 2008). Nos três pacientes em estudo, a escolha da administração de quimioterapia metronómica foi baseada no facto de a exposição contínua a baixas doses de fármacos quimioterápicos se encontrar associada quer a menor toxicidade aguda quer a uma menor ocorrência de efeitos secundários sistémicos, o que, obviamente, contribuí para uma manutenção de uma melhor qualidade de vida no paciente. Estas características fazem com que a quimioterapia metronómica desempenhe um papel fundamental não só no tratamento paliativo de pacientes com tumores não ressectáveis, como é o caso da maioria dos tumores sinonasais, como também seja apontada por alguns autores (Marchetti et al., 2012) como terapêutica de primeira linha no tratamento de várias neoplasias metastáticas caninas. A facilidade de aplicação, com a possibilidade de administração por parte do proprietário (formulação oral), e os menores custos associados a esta abordagem também influenciam a decisão terapêutica (Barros & Repetti, 2015; Marchetti et al., 2012; Lana et al., 2007).

A ciclofosfamida, os anti-inflamatórios não esteroides e o toceranib são exemplos de fármacos administrados numa abordagem metronómica (London et al., 2015; Elmslie et al., 2008; Lana et al., 2007), tal como ocorreu neste estudo. Além dos já referidos 3 (30%) pacientes que tomaram apenas ciclofosfamida não associada à administração de doxorrubicina e/ou carboplatina, 5 (50%) tomaram ciclofosfamida como tratamento de manutenção numa administração metronómica (15 mg/m<sup>2</sup>, PO, SID, *ad aeternum*) após administração desta combinação de fármacos.

Também numa administração metronómica (3 mg/kg, PO, cada 72 horas, *ad aeternum*), o toceranib fez parte dos planos terapêuticos de 4 (40%) dos pacientes em estudo. O toceranib é um agente antineoplásico pertencente ao grupo farmacoterapêutico dos inibidores de tirosina quinases. Esta substância apresenta atividade direta antitumoral bem como atividade anti-angiogénica (London et al., 2012; London, 2004). Estudos iniciais de fase I (London et al., 2003) demonstraram atividade biológica contra sarcomas e carcinomas metastáticos, melanoma e mieloma múltiplo, tendo sido observada maior taxa de resposta em mastocitomas caninos. Estudos subsequentes demonstraram uma atividade biológica de 60% em mastocitomas caninos de elevado grau recorrentes ou metastáticos (London et al., 2009). Assim, em 2009 esta molécula foi aprovada para utilização em Medicina Veterinária no tratamento do mastocitoma canino. Em 2012, London et al. demonstraram a atividade biológica desta molécula numa grande variedade de tumores sólidos, incluindo carcinomas nasais. Deste a sua aprovação, diversos estudos têm-se focado na utilização do toceranib, quer sozinho, quer em combinação com outros fármacos, na terapêutica de neoplasias que não o mastocitoma canino, como adenocarcinomas das glândulas perianais, carcinomas da tiroide, carcinomas da cabeça e pescoço, osteossarcomas e hemangiosarcomas (Gardner et al., 2015; London et al., 2015; London et al., 2012; Bernabe et al., 2013; Chon, McCartan, Kubicek & Vail, 2012). É ainda de acrescentar que, num estudo de Bernabe et al. (2013), com o objetivo de estudar a farmacodinâmica do toceranib quando administrado abaixo da dose máxima tolerada, foram incluídos cães com neoplasias nasais (n=5), verificando-se doença estável em 3 dos casos.

Relativamente aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), administrados cronicamente em todos os pacientes em estudo, os mesmos poderão cumprir vários propósitos terapêuticos. A terapêutica com AINEs é muitas vezes necessária em cães com neoplasias, normalmente idosos, na gestão de comorbidades de como é exemplo a osteoartrite. Além disso, a terapêutica com AINEs faz muitas vezes parte do plano de manejo da dor oncológica. Cada vez mais a administração de AINEs em cães com neoplasias tem sido estudada em Medicina Veterinária, baseada em pressupostos que não só o manejo de comorbidades ou o manejo da dor. Nos últimos anos, tem sido consistentemente demonstrada uma sobreexpressão de COX-2 em várias tumores sólidos, incluindo o carcinoma das células de transição do epitélio urinário (Mohammed et al., 2002; Khan, Knapp, Denicola & Harris, 2000), tumores mamários (Saito, Tamura & Asano, 2014; Queiroga, Alves, Pires & Lopes, 2007; Doré, Lanthier & Sirois, 2003), carcinomas prostáticos (Sorensen, Goldschmidt, Shofer, Goldkamp & Ferracone, 2004) e tumores da cavidade nasal (Impellizzeri & Esplin, 2007; Borzacchiello, Paiello & Papparella 2004; Kleiter, Malarkey, Ruslander & Thrall, 2004) e oral (Pires, Garcia, Prada & Queiroga, 2010), entre outros, tanto no Homem como em animais. A COX-2 é uma isoenzima indutível (durante processos inflamatórios), não presente constitutivamente nos tecidos, mediadora da formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidónico (Saito et al., 2014; Mohammed et al., 2002). Estudos têm demonstrado que as prostaglandinas, resultantes do metabolismo do ácido araquidónico contribuem para a resistência celular à apoptose, modulação do sistema imunitário, angiogénese e proliferação de células tumorais (Saito et al., 2014; Xu et al., 2014; Clemente et al., 2013; Laval, Bertagnoli, Tavares & Cassali, 2009; Mohammed et al., 2002). Partindo destes dados, a ideia que a COX-2 desempenha um papel central na oncogénese tem sido cada vez suportada pela comunidade científica e o tratamento com inibidores da COX-2, como os AINEs têm-se apresentado como uma nova estratégia terapêutica em Oncologia, uma "nova" ferramenta quimioterapêutica e/ou quimiopreventiva (Saito et al., 2014). Várias moléculas pertencentes a este grupo farmacológico têm sido estudadas enquanto agentes quimioterapêuticos em Medicina Veterinária, como são exemplos o piroxicam, o meloxicam, os coxibs (celecoxib, firocoxib) e o carprofeno (Allstadt, Rodriguez, Boostrom, Rebhun & Skorupski, 2015; London et al., 2015; Fonseca-Alves et al., 2014; Saito et al., 2014; Wolfesberger, Walter, Thalhammer & Egerbacher, 2006). Três estudos focaram-se na utilização metronómica de AINEs em neoplasias nasais caninas. Fonseca-Alves et al. (2014) relataram um caso da associação de firocoxib (5mg/kg, SID) durante 7 meses com carboplatina (300 mg/m<sup>2</sup>, 4 ciclos separados por 21 dias) na terapêutica de um carcinoma nasal metastático. Os autores chegaram à conclusão que esta associação de fármacos resultou numa sobrevivência comparável à sobrevivência média após tratamento radioterápico. Também num estudo de caso, Ojeda et al., 2013, administraram cisplatina (50 mg/m<sup>2</sup>, 5 sessões separadas por 21 dias) associada a piroxicam (0,3 mg/kg, EOD, *ad aeternum*). Os resultados foram promissores, os sinais clínicos (epistaxis e deformação nasal) resolveram-se após a segunda administração de cisplatina e os exames imagiológicos demonstraram uma marcada redução no tamanho tumoral. Além disso, até à data da redação do artigo, o paciente teria sobrevivido 1120 dias, o que corresponde a um tempo de sobrevivência semelhante à sobrevivência média após tratamento radioterápico. Num estudo anteriormente referido Langova et al. (2004) tinham por objetivo determinar a eficácia da terapêutica com doxorubicina associada a carboplatina juntamente com piroxicam em cães com neoplasias nasais (n=8) tendo sido atingida a remissão em 4 pacientes (em dois desses a remissão foi

completa). Estes resultados justificam a administração metronómica de meloxicam (0,1 mg/kg, PO, SID) em 6 (60%) (precedida, num dos casos pela administração de cimicoxib (2mg/kg, PO, SID)) e de firocoxib (5 mg/kg, PO, SID) nos restantes 4 pacientes (40%).

#### **4.7. Efeitos secundários adversos resultantes da quimioterapia**

Na amostra em estudo foi possível identificar efeitos adversos resultantes da quimioterapia em 3 cães (30%). Em todos estes cães foi administrada carboplatina como tratamento de indução associada num dos casos a doxorrubicina. Nestes cães a toxicidade relacionada com a quimioterapia manifestou-se no aparelho digestivo e, em todos os casos correspondeu, no máximo, a toxicidade de grau II. Os 3 cães apresentaram diarreia, pelo que foi instituída terapêutica com próbiótico, metronidazol e controlo da dieta (dieta específica gastrointestinal). Para além da diarreia, o paciente número 6 apresentou vômito, sinal resolvido pela administração adicional de omeprazol, sulcrafato e maropitant. O paciente 10 apresentou anorexia ligeira. Os efeitos secundários adversos resultantes da quimioterapia resolveram-se com terapêutica de suporte, pelo que se considera que os protocolos quimioterápicos foram bem tolerados nos pacientes em estudo. Um estudo recente pretende avaliar a toxicidade associada a um protocolo desenhado para o tratamento de osteossarcomas, que compreende a administração metronómica de piroxicam e ciclofosfamida combinados com carboplatina associada ou não a doxorubicina, protocolo muito semelhante aos protocolos aplicados nos pacientes deste estudo (Bracha, Walshae, Danton, Holland, Ruaux & Obradovich, 2014). Os autores demonstraram que a administração de piroxicam e de ciclofosfamida poderá ser bem tolerada, quando administrados em combinação com carboplatina e/ou doxorubicina.

A toxicidade gastrointestinal associada aos fármacos quimioterápicos administrados não foi um facto inesperado. De facto, a toxicidade gastrointestinal tem sido bem documentada em estudos em que não só são aplicados protocolos que incluem a alternância de carboplatina e doxorubicina, como também em protocolos que incluem os mesmos fármacos em regime de fármaco único (Withers et al., 2014; Lana et al., 2012)

Embora a toxicidade hematológica (mielosupressão) seja um dos principais fatores limitantes da dose na terapêutica com carboplatina (Lana et al., 2012; Page et al., 1993) a mesma não se verificou em nenhum dos pacientes.

#### **4.8. Resultados da terapêutica instituída**

Tratando-se de um estudo retrospectivo, não-aleatório, com uma amostra pequena, a interpretação dos resultados obtidos deverá ser feita com precaução. Falta esclarecer que, visto a radioterapia ser considerada o tratamento de eleição em cães com neoplasia sinonasais, é importante a comparação, na medida do possível, dos resultados obtidos com os resultados relatados em grupos de pacientes tratados com radioterapia. Visto o tratamento radioterápico apenas se encontrar, à data, disponível num número limitado de países e CAMV, não incluindo Portugal, considera-se também importante a comparação entre os resultados obtidos e os tempos médios de sobrevivência de pacientes não submetidos a qualquer tratamento ou aos TMS de pacientes cujo tratamento se baseou na administração de fármacos quimioterápicos, considerando que estes cenários serão os dois cenários possíveis no tratamento de cães com neoplasias sinonasais em Portugal.

Quanto à análise estatística dos dados, optou-se pelo cálculo da mediana de sobrevivência e do tempo médio de sobrevivência. Em alguns casos, nomeadamente em amostras pequenas, a mediana torna-se uma medida de dispersão central mais robusta que a média não sendo tão sensível como a média à presença de valores muito baixos ou muito altos, quando comparados com os restantes valores da amostra. Embora a amostra seja de facto pequena, na comparação relativa com outros estudos retrospectivos, torna-se mais apropriado o recurso ao TMS pois é a medida de tendência central mais utilizada pelos autores dos mesmos para resumir os dados da amostras.

Na altura de análise dos dados, 40% (n=4) dos pacientes em estudo encontravam-se vivos, com mediana de 734 dias, o que corresponde a cerca de 24,1 meses. O TMS correspondeu a 627 dias (20,9 meses). Como previamente descrito e, dependendo de vários fatores, os tempos médios de sobrevivência de cães com neoplasias sinonasais submetidos a radioterapia com intenção curativa variam entre 7,4 e 17,1 meses (Mason et al., 2013; Sones et al., 2013; Hunley et al., 2010; Lawrence et al., 2010; Adams et al., 2009; Yoon et al., 2008; Northrup et al., 2001; Théon et al., 1993). Embora baseados numa amostra muito pequena, estes resultados são comparáveis aos resultados obtidos nos diversos estudos que recorrem a radioterapia como principal arma terapêutica nas neoplasias sinonasais caninas. Inevitavelmente a natureza progressiva desta doença conduziu à eleição da eutanásia por parte dos proprietários na restante população em estudo (n=6; 60%). Nestes pacientes, o TMS foi calculada em 262 dias, cerca de 8,6 meses e a mediana 150 dias, cerca de 5 meses. Na impossibilidade de comparar precisamente estudos retrospectivos e mais uma vez ressaltando o facto deste estudo se basear numa amostra muito pequena, embora determinada seja semelhante à OS registada por alguns estudos com grupos de pacientes submetidos a radioterapia, a grande maioria destes autores relatam tendências de sobrevivência superiores aos resultados aqui obtidos (Adams et al., 2009; Yoon et al., 2008; Northrup et al., 2001). Quando comparamos o TMS de 8,6 meses com a sobrevivência em pacientes não submetidos a tratamento, é possível verificar que este resultado é tendencialmente superior aos resultados obtidos quando não se opta por qualquer tipo de tratamento (1,5 a 4,1 meses) (Yoon et al., 2008; Rassnick et al., 2006; Morris et al., 1996). Quando consideramos o total da amostra (n=10) verificamos que o TMS foi de 408 dias (13,6 meses) e a mediana de sobrevivência foi de 326 dias (10,9 meses). Comparando os resultados totais das amostras com os resultados obtidos por outros autores, os mesmos também aparentam ser tendencialmente superiores aos resultados obtidos quando não se opta por qualquer tratamento. Comparando o TMS do total da amostra (13,6 meses) com o TMS de cães submetidos a radioterapia com intenção curativa, os resultados parecem concordar com os resultados registados por alguns autores (Mason et al., 2013; Sones et al., 2013; Hunley et al., 2010; Lawrence et al., 2010; Adams et al., 2009; Yoon et al., 2008; Northrup et al., 2001; Théon et al., 1993).

Sendo escassa a produção científica referente ao tratamento de cães com neoplasias sinonasais com quimioterapia, sem recurso a radioterapia, a comparação dos resultados obtidos com a informação disponível torna-se ainda mais difícil. No entanto, é possível afirmar que os presentes resultados foram, no mínimo, semelhantes aos resultados obtidos por Hahn et al. (1992) que pretenderam avaliar a resposta de carcinomas nasais à administração de cisplatina, tendo obtido tempos médios de sobrevivência de 8,2 meses. Langova et al. (2004), recorrendo a um desenho experimental com uma amostra pequena (n=8), baseado num protocolo terapêutico que incluía 4 ciclos de doxorubicina em alternância com carboplatina associados a piroxicam (esquema terapêutico muito semelhante ao

protocolo terapêutico instituído nalguns dos pacientes em estudo), relataram a remissão completa em 4 pacientes, remissão parcial em 2 e doença estável nos restantes 2 pacientes em estudo. De forma semelhante, foi atingida a remissão parcial em 2 (20%) dos pacientes incluídos neste estudo, remissão completa num destes pacientes (10%) e doença estável num quarto paciente (10%). Contudo, na maioria dos pacientes (n=6; 60%), foi detetada doença progressiva que, em última análise, conduziu à eutanásia.

#### **4.9. Limitações do estudo**

A primeira limitação evidente deste estudo relaciona-se com o facto de serem incluídos um número reduzido de pacientes (n=10). A amostra pequena reflete o facto das neoplasias sinonasais caninas serem relativamente raras (Ashbaugh, 2013). O pequeno número de cães incluídos limitou a análise de dados e o tratamento estatístico. Além de se basearem numa amostra limitada, os estudos retrospectivos apresentam diversas outras limitações que complicam a análise dos resultados. São estudos observacionais, não aleatórios. Pela sua natureza retrospectiva, não incluem um grupo de controlo. Acresce-se o facto de ser pouco comum o tratamento uniforme de todos os pacientes num estudo de natureza retrospectiva, tal como ocorreu no presente estudo, tendo sido observadas variações nos protocolos terapêuticos impeditivas de uma comparação mais próxima com outro tipo de estudos. Além disso, como não se trata de um estudo prospetivo com variáveis controladas, foram incluídos na análise pacientes com tipos histológicos diferentes, que poderão responder de forma diferente ao tratamento quimioterápico, influenciando assim os resultados. A natureza do estudo não permitiu um seguimento temporal semelhante de todos os pacientes. Alguns dos pacientes (n=4; 40%) ainda se encontram vivos tendo sido seguidos entre 969 dias e 72 dias. A análise estatística de sobrevivência compreende métodos estatísticos que permitem estimar dados de sobrevivência quando, por exemplo, e como é o caso, alguns pacientes sobrevivem até ao final do estudo. De facto o ideal seria o recurso ao método de análise de sobrevivência de Kaplan-Meier o que permitiria a censura de pacientes com a estimativa da probabilidade de sobrevivência até determinado ponto (estimada através das probabilidades cumulativas de sobrevivência de cada intervalo precedente) e a análise da curva de mortalidade na sua totalidade. Contudo a pequena amostra não permitiu a construção de uma curva de Kaplan-Meier estatisticamente válida, tendo então os resultados sido apresentados não só globalmente (cálculo do TMS na amostra total) como considerando dois grupos de pacientes: os que se encontravam vivos na altura da análise de dados e os que se encontravam mortos na mesma altura.

Relativamente às respostas clínicas, as mesmas foram determinadas subjetivamente, recorrendo às fichas clínicas e à presença ou ausência dos sinais clínicos, visto não estarem disponíveis exames imagiológicos que permitissem avaliar a progressão da doença relativamente ao volume tumoral. É ainda de referir que, ocasionalmente, faltava alguma informação nos registos clínicos, mas a informação essencial sobre, a título de exemplo: os resultados histológicos e o protocolo quimioterápico, evolução de sinais clínicos, constava em todas as fichas clínicas, o que tornou possível a realização do estudo. Tratando-se de um estudo não controlado, os efeitos do tratamento quimioterápico não podem ser avaliados com precisão.





## Capítulo IV

---

### **Conclusões Finais e Perspectivas Futuras**



Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar o potencial do tratamento quimioterápico em neoplasias sinonasais em cães, tendo em conta a escassez de informação e produção científica sobre o tema. A radioterapia, terapêutica de eleição no tratamento desta afeção, é uma tecnologia dispendiosa e ainda indisponível em muitos poucos CAMV em poucos países. De acordo com a *Vet Cancer Society*, a nível mundial, em 2015, a grande maioria das instalações de radioterapia médico-veterinárias (76 centros de radioterapia) encontrava-se nos Estados Unidos da América (EUA). Para além dos EUA, é possível localizar centros de radioterapia médico-veterinários na Austrália (1), Canadá (3) e Japão (1) (Figura 1). A nível Europeu, a radioterapia está disponível no Reino Unido (5 centros com instalações radioterapêuticas), em Itália (3 centros), em França e na Suíça (ambos os países com 1 centro radioterápico médico-veterinário) (Figura 2).

**Figura 5.** Localização mundial dos centros de radioterapia médico-veterinários



**Figura 6.** Localização europeia dos centros de radioterapia médico-veterinários



Considerando estes dados, é fácil perceber que a maioria da produção científica relativamente ao tratamento de tumores sinonasais em cães tenha como objetivo avaliar diferentes protocolos radioterapêuticos e que seja escassa a bibliografia respeitante ao tratamento quimioterápico não associado a radioterapia. No entanto, é de ressaltar que, mesmo em países onde a radioterapia é uma opção terapêutica, para além de não ser curativa, no caso das neoplasias sinonasais em cães, o

tratamento radioterápico muitas vezes faz-se acompanhar de efeitos secundários adversos graves que influenciam negativamente a qualidade de vida dos cães com esta afeção.

Até à data, a ausência de benefício, demonstrado cientificamente, de qualquer protocolo quimioterápico no tratamento de neoplasias sinonasais pode dever-se ao facto e se tratar duma afeção rara com consequente reduzido número de casos para análise. Assim, é difícil a realização de estudos prospetivos aleatórios com controlos adequados para esclarecer o papel da quimioterapia, não só na sobrevivência, como também na melhoria da qualidade de vida em pacientes com neoplasias sinonasais. A documentação mais extensa da potencial quimiosensibilidade de tumores sinonasais poderia validar o recurso a opções terapêuticas alternativas à radioterapia, na ausência da mesma ou na impossibilidade da sua realização. Nestes termos, e dentro das limitações do presente estudo, estes resultados poderão ser úteis como termos de comparação geral e poderão servir de plataforma para a elaboração de hipóteses sobre a eficácia de diferentes protocolos quimioterapêuticos em cães com neoplasias sinonasais. Não obstante todas as limitações referidas, sublinha-se que os tempos de sobrevivência calculados nos pacientes em estudo (13,6 meses) aparentam ser superiores aos tempos de sobrevivência quando consideramos pacientes sem acesso a qualquer tipo de tratamento e comparáveis aos resultados obtidos em alguns estudos em que se recorre a radioterapia com intenção curativa. Embora não possam ser retiradas conclusões definitivas pela reduzida dimensão da amostra, o facto de 4 dos pacientes (40%) se encontravam vivos à data da análise de dados com uma mediana de 734 dias de sobrevivência (aproximadamente 24,5 meses), são resultados bastante animadores. Acrescenta-se ainda que nestes pacientes, qualidade de vida pode ser tão ou mais importante que a sua duração, e que neste estudo foi atingida a remissão parcial em 2 (20%) dos pacientes, remissão completa num destes pacientes (10%) e doença estável num quarto paciente (10%). Os efeitos secundários foram maioritariamente de grau II e bem tolerados, tendo sido resolvidos com tratamento de suporte. No mínimo, a quimioterapia poderá ser uma alternativa razoável à radioterapia no tratamento de tumores sinonasais em cães.

Futuros estudos prospetivos deverão ser baseados na formação de grupos homogéneos no que diz respeito ao tratamento e na administração de doses uniformes, bem como na presença de grupos de controlo. Reforça-se a ideia que estudos desta natureza são difíceis de desenhar quando se pretende estudar uma afeção rara como as neoplasias sinonasais caninas. Para que tal fosse possível, seria importante uma colaboração multi-institucional com uma partilha e homogeneização de metodologias que permitisse uma comparação mais direta entre resultados.

## Bibliografia

---

- Acierno, M.J & Labato, M.A. (2010). Rhinoscopy, nasal flushing and biopsy. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine – Diseases of the Dog and Cat*. (7<sup>th</sup> ed.) (pp.395-397). Missouri: Saunders.
- Adams, D. & Hotchkiss, D. (1983). The canine nasal mucosa. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 12, 109-125.
- Adams, W.M., Bjorling, D.E., McAnulty, J.F., Green, E.M., Forrest, L.J. & Vail, D.M. (2005). Outcome of accelerated radiotherapy alone or accelerated radiotherapy followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with intranasal neoplasia: 53 cases (1990-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(6), 936-941.
- Adams, W.M., Kleiter, M.M., Thrall, D.E., Klauer, J.M., Forrest, L.J., La Due, T.A. & Havighurst, T.C. (2009). Prognostic significance of tumor histology and computed tomographic staging for radiation treatment response of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 50(3), 330-335.
- Adams, W.M., Miller, P.E., Vail, D.M., Forrest, L.J. & MacEwen, E.G. (1998). An accelerated technique for irradiation of malignant canine nasal and paranasal sinus tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 39(5), 475-481.
- Adams, W.M., Withrow, S.J., Walshaw, R., Turrel, J.M., Evans, S.M., Walker, M.A. & Kurzman, I.D. (1987). Radiotherapy of malignant nasal tumours of 67 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 191, 311-315.
- Agthe, P., Caine, A.R., Gear, N.A., Dobson, J.M, Richardson, K.J. & Herrtage, M.E. (2009). Prognostic significance of specific magnetic resonance imaging features in canine nasal tumours treated by radiotherapy. *The Journal of Small Animal Practice*, 50(12), 641-648.
- Al-Sarraf M., LeBlanc M., Giri P.G., Fu K.K., Cooper J., Vuong T., Forastiere A.A., Adams G., Sakr W.A., Schuller D.E., Ensley J.F. (1998). Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *Journal of Clinical Oncology*, 16(4), 1310-1317.
- Allstadt, S.D., Rodriguez, C.O., Boostrom, B., Rebhun, R.B. & Skorupski, K.A. (2015). Randomized phase III trial of piroxicam in combination with mitoxantrone or carboplatin for first-line treatment of urogenital tract transitional cell carcinoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 261-267.
- Anderson, G.M., Lane, I., Fischer, J. & Lopez, A. (1999). Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in a dog with undifferentiated nasal carcinoma. *Canadian Veterinary Journal*, 44, 341-342.
- Andreasen, C.B., Rakich, P.M. & Latimer, K.S. (2008). Nasal exudates and masses. In R.L. Cowell, R.D. Tyler, J.H. Meinkoth & D.B. DeNicola, *Diagnostic Citology and Hematology of the Dog and Cat*. (3<sup>rd</sup> ed.) (pp.130-137). Missouri: Mosby.
- Ashbaugh, E. (2013). Nasal hydropulsion. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(3), 103-105.
- Ashbaugh, E.A., McKieman, B.C., Miller, C.J. & Powers, B. (2011). Nasal hydropulsion: a novel tumor biopsy technique. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47, 312-316.
- Avner, A., Dobson, J.M., Sales J.I. & Herrtage M.E. (2008). Retrospective review of 50 canine nasal tumours evaluated by low-field magnetic resonance imaging. *Journal of Small Animal Practice*, 49(5), 233-239.
- Balkwill, F. & Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*, 357(9255), 539-545.

- Barabas K., Milner R., Lurie D. & Adin C. (2008). Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Veterinary and Comparative Oncology*, 6(1), 1-18.
- Barros, V.T.M. & Repetti, C.S.F. (2015). Quimioterapia metronômica em cães: revisão de literatura. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 110(593-594), 49-53.
- Belshaw, Z., Constantio-Casas, F., Brearley, M.J., Dunning, M.D., Holmes, M.A. & Dobson, J.M. (2010). COX-2 expression and outcome in canine nasal carcinomas treated with hypofractionated radiotherapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 9(2), 141-148.
- Berry, C.R. & Koblik, P.D. (1990). Evaluation of survey radiography, linear tomography and computed tomography for detecting experimental lesions of the cribriform plate in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 31(3), 146-154.
- Berkwitt, L. & Prueter, J.C. (2006). Diagnostic methods in respiratory disease. In S.J. Birchard & R.S. Sherding, *Saunders manual of small animal practice*. (3<sup>rd</sup> ed.) (pp.1622-1623). Missouri: Saunders.
- Bernabe, L.F. Portela, R., Nguyen, S., Kisseberth, W.C., Pennel, M., Yancey, M.F. & London, C. (2013). Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Veterinary Research*, 9, 190-200.
- Birchard, S.J. (1995). Surgical diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animals)*, 10(2), 77-86.
- Bissett, S.A., Drobatz, K.J., McKnight, A. & Degernes, L.A. (2007). Prevalence, clinical features and causes of epistaxis in dogs: 176 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(12), 1843-1850.
- Bommarito, D.A., Kent, M.S., Selting, K.A., Henry, C.J. & Lattimer, J.C. (2011). Reirradiation of recurrent canine nasal tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 52(2), 207-212.
- Boria, P.A., Glickman, N.W., Schmidt, B.R., Widmer, W.R., Mutsaers, A.J., Adams, L.G., Snyder, P.W., DiBernardi, L., de Gortari, A.E., Bonney, P.L., Knapp, D.W. (2005). Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. [Abstract]. *Veterinary and Comparative Oncology*, 3(2), 73-80.
- Borzacchiello, G., Paiello, O. & Papparella, S. (2004). Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in canine nasal carcinomas. *Journal of Comparative Pathology*, 131(1), 70-76.
- Bowles, K., DeSandre-Robinson, D., Kubicek, L., Milner, R. & Boston, S.E. (2014). Outcome of definitive fractionated radiation followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with sinonasal neoplasia: 16 cases [Abstract]. *Veterinary and Comparative Oncology*. Acedido em Set. 19, 2015, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25178539>.
- Bracha, S., Walshae, R., Danton, T., Holland, S., Ruaux, C. & Obradovich, J. (2014). Evaluation of toxicities from combined metronomic and maximal-tolerated dose chemotherapy in dogs with osteosarcoma. *The Journal of Small Animal Practice*, 55(7), 369-374.
- Bradley, P.A. & Harvey, C.E. (1973). Intra-nasal tumour in dogs: evaluation of prognosis. *Journal of Small Animal Practice*, 14, 459-467.
- Bradshaw, T.J., Bowen, S.R., Deveau, M.A., Kubicek, L., White, P., Bentzen, S.M., Chappell, R.J., Forrest, L.J. & Jeraj, R. (2015). Molecular imaging biomarkers of resistance to radiation therapy for spontaneous nasal tumors in canines. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 91(4), 787-795.
- Brosinski, K., Janik, D., Polkinghorne, A., Von Bomhard, W. & Schmahl, W. (2012). Olfactory neuroblastoma in dogs and cats—a histological and immunohistochemical analysis. *Journal of Comparative Pathology*, 146(2-3), 152-158.

- Brown, N.L. (2010). Sneezing and nasal discharge. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine – Diseases of the dog and cat*. (7<sup>th</sup> ed.) (pp.269-274). Missouri: Saunders.
- Buchholz, J., Hagen, R., Leo, C., Ebling, A., Roos, M., Kaser-Hotz, B., Bley, C. (2009). 3D conformal radiation therapy for palliative treatment of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50(6), 679-683.
- Bulakowski, E.J., Philibert, J.C., Siegel, S., Clifford, C.A., Risbon, R., Zivin, K. & Cronin, K.L. (2008). Evaluation of outcome associated with subcutaneous and intramuscular hemangiosarcoma treated with adjuvant doxorubicin in dogs: 21 cases (2001-2006). [Abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(1), 122-128.
- Burgess, K.E., Green, E.M., Wood, R.D. & Dubielzig, R.R. (2011). Angiofibroma of the nasal cavity of 13 dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 9(4), 304-309.
- Burkhard, M.J. & Millward, L.M. (2010). Respiratory tract. In R.E. Raskin & D. Meyer, *Canine and Feline Cytology - A Color Atlas and Interpretation Guide*. (2<sup>nd</sup> Ed.) (pp123-170). Missouri: Saunders.
- Bukowski, J.A., Wartenberg, D. & Goldschmidt, M. (1998). Environmental causes for sinonasal cancers in pet dogs, and their usefulness as sentinels of indoor cancer risk. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 54, 579-591.
- Burton, J.H., Garrett-Mayer, E. & Thamm, D.H. (2013). Evaluation of a 15-week CHOP protocol for treatment of canine multicentric lymphoma. [Abstract]. *Veterinary and Comparative Oncology*, 11(4), 306-315.
- Burton, J.H., Mitchell, L., Thamm, D.H., Dow, S.W. & Biller, B.J. (2011). Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 920-926.
- Callan, M.B. (2004). Epistaxis. In King, L.G. *Textbook of respiratory disease in dogs and cats*. (pp.29-34). Missouri: Saunders.
- Caniatti, M., Cunha, N.P., Avallone, G., Romussi, S., Mortellaro, C.M., Tranquillo, V. & Ghisleni, G. (2012). Diagnostic accuracy of brush cytology in canine chronic intranasal disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(1), 133-140.
- Carothers, M.A. & Alvarez, F.J. (2006). Respiratory neoplasia. In S.J. Bichard & R.S. Sherding, *Saunders manual of small animal practice*. (3<sup>rd</sup> ed.) (pp.1708-1710). Missouri: Saunders.
- Chan A.T., Leung S.F., Ngan R.K., Teo, P.M., Lau, W.H., Kwan, W.H., Hui, E.P., Yiu, H.Y., Yeo, W., Cheung, K.H., Yu, K.H., Chiu, K.W., Chan, D.T., Mok, T.S., Yau S., Yuen, K.T., Mo, F.K., Lai, M.M., Ma, B.B., Kam, M.K., Leung, T.W., Johnson, P.J., Choi, P.H. & Zee B.C. (2005). Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(7), 536-539.
- Charney, S.C., Bergman, P.J., McKnight, J.A., Farrelly, J., Novosad, C.A., Leibman, N.F. & Camps-Palau, M.A. (2005). Evaluation of intracavitary mitoxantrone and carboplatin for treatment of carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma, with or without malignant effusions: A retrospective analysis of 12 cases (1997-2002). [Abstract]. *Veterinary and Comparative Oncology*, 3(4), 171-181.
- Chon, E., McCartan, L., Kubicek, L.N. & Vail, D.M. (2012). Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia®) and piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mast cell tumours): a phase I dose-finding study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 184-193.
- Choong, N. & Vokes, E. (2008). Expanding role of the medical oncologist in the management of the head and cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 58(1), 32-53.



- Clemente, M., Sánchez-Archidona, A.R., Sardón, D., Díez, L., Martín-Ruiz, A., Caceres, S., Sassi, F., Pérez-Alenza, M.D., Illera, J.C., Dunner, S. & Peña, L. (2013). Different role of COX-2 and angiogenesis in canine inflammatory and non-inflammatory mammary cancer. *The Veterinary Journal*, 197, 427-432.
- Clercx, C., Wallon, J., Gilbrt, S., Snaps, F. & Coignoul, F. (1996). Imprint and brush cytology in the diagnosis of canine intranasal tumours. *Journal of Small Animal Practice*, 37, 423-427.
- Codner, E.C., Lurus, A.G., Miller, J.B., Gavin, P.R., Gallina, A. & Barbee, D.D. (1993). Comparison of computed tomography with radiography as a noninvasive diagnostic technique for chronic nasal disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(7), 1106-1110.
- Colaço, B., Ferreira, D., Gonzalo-Ordén, M. & Lacilla, J.M. (2003). A aplicação da ressonância magnética no estudo anatómico do encéfalo de cães. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 98(548), 159-165.
- Cough, A. & Murphy, K. (2015). Cardiorespiratory historical signs. In A. Cough & K. Murphy, *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*. (2<sup>nd</sup> ed.) (pp.51-59). West Sussex: Wiley Blackwell.
- Cohn, L.A. (2014). Canine nasal disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 44, 75-89.
- Confer, A. W. & DePaoli, A. (1978). Primary neoplasms of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx in yhe dog. *Veterinary Pathology*, 15, 18-30.
- Cortes, S., Vaz, Y., Neves, R., Maia, C., Cardoso, L., Campino, L. (2012). Risk fators for canine leishmaniasis in an endemic Mediterranean region. *Veterinary Parasitology*, 189, 2-4.
- Couto, C.G., Boudrieau, R.J. & Zanjani, E.D. (1989). Tumor-associated erythrocytosis in a dog with nasal fibrossarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3, 183-185.
- Dank, G., Rassnick, K.M., Sokolovsky, Y., Garrett, L.D., Post, G.S., Kitchell, B.E., Sellon, R.K., Kleiter, M., Northrup, N. & Segev, G. (2014). Use of adjuvant carboplatin for treatment of dogs with oral malignant melanoma following surgical excision. *Veterinary and Comparative Oncology*, 12(1), 78-84.
- Degner, D.A. (2006). Surgical considerations of nasal discharge. Clinical techniques in Small Animal Practice. 21(2), 64-68.
- Deveau, M.A., Gutiérrez, A.N., Mackie, T.R., Tomé, W.A. & Forrest, L.J. (2010). Dosimetric impact of daily setup variations during treatment of canine nasal tumors using intensity-modulated radiation therapy. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51(1), 90-96.
- Dhaliwal, R.S., Kitchell, B.E., Losonsky, J.M, Kuriashkin, I.V. & Clarkson, R.B. (2004). Subjective evaluation of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting intracalvarial changes in canine nasal neoplasia. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 2(3), 201-208.
- Dominguez, P.A., Devisis, N.G., Cadile, C.D., Sarbu, L. & Kitchell, B.E. (2009). Combined gemcitabine and carboplatin therapy for carcinomas in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23, 130-137.
- Doré, M. (2011). Cyclooxygenase-2 expression in animal cancers. *Veterinary Pathology*. 481(1), 254-256.
- Doré, M., Lanthier, I. & Sirois, J. (2003). Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 40, 207-212.
- Doust, R. & Sullivan, M. (2004). Rhinoscopy and sampling from the nasal cavity. In L.G. King, *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. (pp.100-108). Missouri: Saunders.

- Drees, R., Forreets, L.J. & Chappell, R. (2009) Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging for the evaluation of canine intranasal neoplasia. *Journal of Small Animal Practice*, 50(7), 334-340.
- Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaertsc, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D. & Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 45, 228-247.
- Ehrhart, N. (1998). Principles of tumor biopsy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13(1), 10-16.
- Elliot, K.M. & Mayer, N.M. (2009). Radiation therapy for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 50, 309-312.
- Elmslie, R.E., Glawe, P. & Dow, S.W. (2008). Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *The Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1373-1379.
- Evans, S.M, Goldschmidt, M., MKee, L.J., & Harvey, C.E. (1989). Prognostic factors and survival after radiotherapy for intranasal neoplasms in 70 dogs: 70 cases [Abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Acedido em Jan. 10, 2016, disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/2722643>.
- Finck, M., Ponce, F. Guibaud, L., Chervier, C., Floch, F, Cadoré, J., Chuzel, T. & Hugonnard, M. (2015). Computed tomography or rhinoscopy as the first-line procedure for suspected nasal tumor: A pilot study. *Canadian Veterinary Journal*. 56, 185-192.
- Fonseca-Alves, C.E., Corrêa, A.G., Elias, F. & Calazans, S.G. (2014). Cyclooxygenase inhibitor associated with carboplatin in treatment of metastatic nasal carcinoma in dog. *Case Reports in Veterinary Medicine*. Acedido em Set. 20, 2015, disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/817930>
- Forrest, L.J. (2013). The cranial and nasal cavities: canine and feline. In D.E. Thrall, *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6<sup>th</sup> ed.) (pp.114-134). Missouri: Elsevier.
- Forrest, L.J. (1999). The head: excluding the brain and orbit. *Clinical techniques in small animal practice*. 14(3), 170-176.
- Fossum, T.W., Dewey, C.W., Horn, C.V., Johnson, A.L., MacPhail, C.M., Radlinsky, M.G., Schulz, K.S., Willard, M.D. (2013a). Surgery of the upper respiratory system - Surgical techniques: Rhinotomy. In T.W. Fossum, C.W. Dewey, C.V. Horn, A.L. Johnson, C.M. MacPhail, M.G. Radlinsky, K.S. Schulz & M.D. Willard, *Small Animal Surgery*. (4<sup>th</sup> ed.) (pp.912-916). Missouri: Elsevier.
- Fossum, T.W., Dewey, C.W., Horn, C.V., Johnson, A.L., MacPhail, C.M., Radlinsky, M.G., Schulz, K.S., Willard, M.D. (2013b). Surgery of the upper respiratory system - Nasal tumors. In T.W. Fossum, C.W. Dewey, C.V. Horn, A.L. Johnson, C.M. MacPhail, M.G. Radlinsky, K.S. Schulz & M.D. Willard, *Small Animal Surgery*. (4<sup>th</sup> ed.) (pp.948-954). Missouri: Elsevier.
- Fujita, M., Takaishi, Y., Yasuda, D., Hasegawa, D., Taniguchi, A., Takahashi, K. & Orima, H. (2008). Intranasal hemangiosarcoma in a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 70(5), 525-528.
- Fujiwara, A., Kobayashi, T., Kazato, Y., Yayoshi, N. & Fujita, M. (2013). Efficacy of hypofractionated radiotherapy for nasal tumours in 38 dogs (2005-2008). *Journal of Small Animal Practice*, 54(2), 80-86.
- Ganguly, B., Das, U. & Das A.K. (2013). Canine transmissible venereal tumour: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 1-12.
- Gardner, H.L., London, C.A., Portela, R.A., Nguyen, S., Rosenberg, M.P., Klein, M.K., Clifford, C., Thamm, D.H., Vail, D.M., Bergman, P., Crawford-Jakubiak, M., Henry, C., Locke, J. &

- Garret, L.D. (2015). Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Veterinary Research*, 11, 131-139.
- Gieger, T. & Northrup, N. (2004). Clinical approach to patients with epistaxis. *Compendium on Continuing education for the Practicing Veterinarian*, 26, 30-38.
- Gieger, T., Rassnick, K., Siegel, S., Proulx, D., Bergaman, P., Anderson, C., LaDue, T., Smith, A., Northrup, N. & Roberts, R. (2008). Palliation of clinical signs in 48 dogs with nasal carcinoma treated with coarsed-fraction radiation therapy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 44(3), 116-123.
- Gieger, T., Siegel, S., Rosen, K., Jackson, D., Ware, K., Kiselow, M. & Shiomitsu, K. (2013). Reirradiation of canine nasal carcinomas treated with coarsely fractionated radiation protocols: 37 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49(5), 318-324.
- Gordon, I.K. & Kent, M.S. (2008). Veterinary radiation oncology: technology, imaging, intervention and future applications. *Cancer Therapy*, 6, 167-176.
- Greci, V., Stefanello, D., Di Giancamillo, M. & Mortellaro, C.M. (2009). Sinonasal tumor in 3 dogs after successful topical treatment for frontal sinus aspergillosis. *Canadian Veterinary Journal*, 50, 1191-1194.
- Haagen, A.J. & Herrtage, M.E. (2010). Diseases of the nose and nasal sinuses. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine – Diseases of the dog and cat*. (7<sup>th</sup> ed.) (pp.1030-1040). Missouri: Saunders.
- Hage, M.C., Iwasaki, M., Rabbani, S.R., Kamikawa, L., Cervantes, H.J., Bombonato, P.P., Franklin, A.S. Otaduy & M.C. (2010). Imagem por ressonância magnética na investigação da cabeça de cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 30(7), 593-604.
- Hahn, K.A., Matlock C.L. (1990). Nasal adenocarcinoma metastatic to bone in two dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(4), 491-494.
- Hahn, K.A., McGavin, M.D. & Adams, W.H. (1997). Bilateral renal metastases of nasal chondrosarcoma in a dog. *Veterinary Pathology*, 34(4), 352-355.
- Hahn, K.A., Knapp, D.W., Richardson, R.C. & Matlock, C.L. (1992). Clinical response of nasal adenocarcinoma to cisplatin chemotherapy in 11 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 200(3), 355-357.
- Hanahan, D., Bergers, G. & Bergsland, E. (2000). Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 105(8), 1045-1047.
- Harris, B.J., Lourenço, B.N., Dobson, J.M. & Herrtage, M.E. (2014). Diagnostic accuracy of three biopsy techniques in 117 dogs with intra-nasal neoplasia. *Journal of Small Animal Practice*, 55(4), 219-224.
- Hawkins, H.C. (2014). Clinical manifestations of nasal disease. In R.W. Nelson & C.G. Couto, *Small animal internal medicine*. (5th ed.) (pp.217-223). Missouri: Elsevier.
- Hayes, H.M. Jr, Wilson, G.P. & Fraumeni, J.F. (1982). Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in dogs: descriptive epidemiology. *The Cornell Veterinarian*, 72,168-179.
- Hedlund, C.S. (2006). Surgery of the nasal cavity and sinuses. In S.J. Bichard & R.S. Sherding, *Saunders Manual of Small Animal Practice*. (3<sup>rd</sup> ed.) (pp.1643-1650). Missouri: Saunders.
- Hennet, P.R. (2004). Examen rhinoscopique et chirurgie des cavités nasales. *EMC - Vétérinaire*, 1(1), 2-11.

- Henry, C.J., William, G.B., Tyler, J.W., Brawner, W.R., Henderson, R.A., Hanks, G.H. & Royer, N. (1998). Survival in dogs with nasal adenocarcinoma: 64 cases (1981-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 436-439.
- Higginbotham, M.L. & Henry, C.J. (2010). Tumors of the head and neck: nasal tumors. In C.J. Henry & M.L. Higginbotham, *Cancer management in small animal practice*. (pp.203-210). Missouri: Saunders.
- Holmberg, D.L. (1996). Sequelae of ventral rhinotomy in dogs and cats with inflammatory and neoplastic nasal pathology: a retrospective study. *The Canadian Veterinary Journal*, 37(8), 483-485.
- Holmberg, D.L., Fries, C., Cockshut, J. & Van Pelt, D. (1989). Ventral rhinotomy in the dog and cat. *Veterinary Surgery*. 18(6), 446-449.
- Holt, D.E. & Goldschmidt, M.H. (2011). Nasal polyps in dogs: five cases (2005-2011). *Journal of Small Animal Practice*, 52(12), 660-663.
- Hunley, D.W., Mauldin, G.N., Shiomitsu, K., & Mauldin, G.E. (2010). Clinical outcome in dogs with nasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *The Canadian Veterinary Journal*. 51(3), 293-300.
- Impellizzeri, J.A. & Esplin, D.G. (2007). Expression of cyclooxygenase-2 in canine nasal carcinomas. *Veterinary Journal*, 176(3), 408-410.
- Johnson, E.G. & Wisner, E.R. (2007). Advances in respiratory imaging. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 37(5), 879-900.
- Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2008). Aparelho respiratório. In L.C. Junqueira & J. Carneiro, *Histologia Básica*. (11<sup>a</sup> ed.) (pp. 339-358). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kaldrymidou, E., Papaioannou, N., Poutahidis, T., Karayannopoulou, M., Gruys, E., Toliou, T. & Tsangaris, T. (2000). Malignant lymphoma in nasal cavity and paranasal sinuses of a dog. *Journal of Veterinary Medicine: Series A - Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 47(8), 457-462.
- Keyerleber, M., Arthur, J., Hamilton, T., Lawrence, J., Gieger, T., Sellon, R. & Wright, Z. (2013). Survival times for canine intranasal sarcomas treated with radiation therapy: 86 cases (1996-2011). *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 54(2), 194-201.
- Khan, K.N., Knapp, D.W., Denicola, D.B. & Harris, R.K. (2000). Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. [Abstract]. *American Journal of Veterinary Research*, 61(5), 478-481.
- Kirberger, R.M. & Fourie, S.L. (2002). An investigation into the usefulness of a rostrocaudal nasal radiographic view in the dog. *Journal of the South African Veterinary Association*, 73(4), 171-176.
- Klein, M.K. (2003). Multimodality therapy for head and neck cancer. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(3), 615-628.
- Kleiter, M., Malarkey, D.E., Ruslander, D.E. & Thrall, D.E. (2004). Expression of cyclooxygenase-2 in canine epithelial nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 45(3), 255-260.
- Klueter, S., Krastel, D., Ludewig, E., Reischauer, A., Heinicke, F., Pohlmann, S., Wolf, U., Grevel, V. & Hildebrandt, G. (2006). High-dose-rate brachytherapy for intranasal tumours in dogs: results of a pilot study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 4(4), 218-231.
- Knapp, D.W., Richardson, R.C., Bonney, P.L., Hahn, K. (1998). Cisplatin therapy in 41 dogs with malignant tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2(1), 41-6.
- Knotek, Z., Fichtel, T., Husník, R. & Benák, J. (2000). Endoscopic diagnostics of chronic diseases of the nasal cavity in dogs. *Acta Veterinaria Brno*. 69:319-326.

- Koehler, J.W., Weiss, R.C., Aubry, O.A., Smith, A.N., Hathcock, J.T. & Brawner, W.R. (2012). Nasal tumor with widespread cutaneous metastases in a Golden Retriever. *Veterinary Pathology*, 49(5), 870-875.
- Kondo, Y., Matsunaga, S., Mochizuki, M., Kadosawa, T., Nakagawa, T., Nishimura, R. & Sasaki, N. (2008). Prognosis of canine patients with nasal tumors according to modified clinical stages based on computed tomography: a retrospective study. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 70(3), 201-212.
- Kuehn, N.F. (2014). Diagnostic imaging for chronic nasal disease in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 55:341-342.
- LaDue, T.A., Dodge, R., Page, R.L., Price, G.S., Hauck, M.L. & Thrall, D.E. (1999). Factors influencing survival after radiotherapy of nasal tumors in 130 dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 40(3), 312-317.
- LaDue, T. & Klein, M.K. (2001). Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy oncology group. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 42(5), 475-476.
- Laing, E.J. & Binnington, A.G. (1988). Surgical therapy of canine nasal tumours. A retrospective study (1982-1986). *The Canadian Veterinary Journal*. 29, 809-813.
- Lana, S.E., Dernell, W.S., Lafferty, M.H., Withrow, S.J. & LaRue, S.M. (2004). Use of radiation and a slow-release cisplatin formulation for treatment of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 45(6), 577-581.
- Lana, S.E., Dernell, W.S., LaRue, S.M., Lafferty, M.J., Double, E.B., Brekke, J.H. & Withrow, S.J. (1997). Slow release cisplatin combined with radiation for the treatment of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 38(6), 474-478.
- Lana, S., U'ren, L., Plaza, S., Elmslie, R., Gustafson, D., Morley, P. & Dow, S. (2007). Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 764-769.
- Lane, A., Black, M. & Wyatt, K. (2012). Toxicity and efficacy of a novel doxorubicin and carboplatin chemotherapy protocol for the treatment of canine appendicular osteosarcoma following limb amputation. *Australian Veterinary Journal*. 90(3), 69-74.
- Langenbach, A., McManus, P.M., Hendrick, M.J., Shofer F.S. & Sorenmo, K.U. (2001). Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 218(9), 1424-1428.
- Langova, V., Mutsaers, A.J., Philips, B. & Straw, R. (2004). Treatment of eight dogs with nasal tumours with alternating doses of doxorubicin and carboplatin in conjunction with oral piroxicam. *Australian Veterinary Journal*. 82(11), 676-680.
- Lascelles, B.D. & White, R.N. (2010). Tumours of the respiratory system and thoracic cavity. In J.M. Dobson & B.D. Lascelles, *BSAVA Manual of canine and feline oncology*. (3<sup>rd</sup> ed.) (pp.268-270). Quedgeley, Gloucestershire, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Lavalle, G.E., Bertagnolli, A.C., Tavares, W.L. & Cassali, G.D. (2009). COX-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Veterinary Pathology*, 46(6), 1275-1280.
- Lawrence, J.A., Forrest, L.J., Turek, M.M., Miller, P.E., Mackie, T.R., Jaradat, H.A., Vail, D.M., Dubielzig, R.R., Chappell, R. & Mehta, M.P. (2010). Proof of principle of ocular sparing in dogs with sinonasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51(5), 561-570.

- LeBlanc, A.K., LaDue, T.A., Turrel, J.M. & Klein, M.K. (2004). Unexpected toxicity following use of gemcitabine as a radiosensitizer in head and neck carcinomas: a veterinary radiation therapy oncology group pilot study. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 45(5), 466-470.
- Lefebvre, J., Khuen, N.F. & Wortinger, A. (2005). Computed tomography as an aid in the diagnosis of chronic nasal disease in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 46, 280-285.
- Lent, S.A. & Hawkins, E.C. (1992). Evaluation of rhinoscopy and rhinoscopy-assisted biopsy in diagnosis of nasal disease in dogs: 119 cases (1985-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 201(9), 1425-1429.
- Lobetti, R.G. (2009). A retrospective study of chronic nasal disease in 75 dogs. *Journal of the South African Veterinary Association*. 80(4), 224-228.
- London, C. (2004). Kinase inhibitors in cancer therapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2(4), 177-193.
- London, C.A., Gardner, H.L., Mathie, T., Stingle, N., Portela, R., Pennell, M.L., Clifford, C.A., Rosenberg, M.P., Vail, D.M., Williams, L.E., Cronin, K.L., Wilson-Robles, H., Borgatti, A., Henry, C.J., Bailey, D.B., Locke, J., Northrup, N.C., Crawford-Jakubiak, M., Gill, V.L., Klein, M.K., Ruslander, D.M., Thamm, D.H., Phillips, B. & Post, G. (2015). Impact of toceranib/piroxicam/cyclophosphamide maintenance therapy on outcome of dogs with appendicular osteosarcoma following amputation and carboplatin chemotherapy: a multi-institutional study. *PLoS ONE*, 10(4). Acedido em Mar. 10, 2016, disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124889>
- London, C.A., Hannah, A.L., Zadovoskaya, R., Chien, M.B., Kollias-Baker, C., Rosenberg, M., Downing, S., Post, G., Boucher, J., Shenoy, N., Mendel, D.B., McMahon, G. & Cherrington, J.M. (2003). Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clinical Cancer Research*, 9, 2755-2768.
- London, C.A., Malpas P.B., Wood-Follis S.L., Boucher, J.F., Rusk, A.W., Rosenberg, M.P., Henry, C.J., Mitchener, K.L., Klein, M.K., Hintermeister, J.G., Bergman, P.J., Couto, G.C. Mauldin, G.N. & Michels, G.M. (2009). Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision, *Clinical Cancer Research*, 15, 3856–3865.
- London, C.A., Mathie, T., Stingle, N., Clifford, C., Haney, S., Klein, M.K., Beaver, L., Vickery, K., Vail, D.M., Hershey, B., Ettinger, S., Vaughan, A., Alvarez, F., Hillman, L., Kiselow, M., Thamm, D., Higginbotham, M.L., Gautier, M., Krick, E., Phillips, B., LaDue, T., Jones, P., Bryan, J., Gill, V., Novasad, A., Fulton, L., Carreras, J., McNeill, C., Henry, C. & Gillings, S. (2012). Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumors. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 194-205.
- Love, S., Barr, A., Lucke, V.M. & Lane, J.G. (1987). A catheter technique for biopsy of dogs with chronic nasal disease. *Journal of Small Animal Practice*. 28(5), 417-424.
- Lucroy, M.D., Long, K.R., Blaik, M.A., Higbee, R.G. & Ridgway, T.D. (2003). Photodynamic therapy for the treatment of intranasal tumors in 3 dogs and 1 cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17(5), 727-729.
- Lubojemska, A., Borejko, M., Czapiewski, P., Dziadziuszko, R. & Biernat, W. (2014). Of mice and men: olfactory neuroblastoma among animals and humans. *Veterinary and Comparative Oncology*. 14(3), 70-82.
- MacEwen, E.G., Withrow, S.J. & Patnaik, A.J. (1977). Nasal tumors in the dog: retrospective evaluation of diagnosis, prognosis and treatment [Abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 170(1), 45-48.

- Madewell, B.R., Priester, W.A., Gillette, E.L. & Syder, S.P. (1976). Neoplasms of the nasal passages and paranasal sinuses in domestic animals as reported by 13 veterinary colleges. *American Journal of Veterinary Research*, 37(7), 851-856.
- Malinowski, C. (2006). Canine and feline nasal neoplasia. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(2), 89-94.
- Marchetti, V., Giorgi, M., Fioravanti, A., Finotello, R., Citi, S., Canu, B., Orlandi, P., Di Desidero, T., Danesi, R. & Bocci, G. (2012). First-line metronomic chemotherapy in a metastatic model of spontaneous canine tumours: a pilot study. *Invest New Drugs*, 30, 1725-1730.
- Martano, M., Boston, S., Morello, E. & Withrow, S.J. (2012). Respiratory tract and thorax. In S.T. Kudnig & B. Ségui, *Veterinary Surgical Oncology*. (pp. 273-282). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Maruo, T., Shida, T., Fukuyama, Y., Hosaka, S., Noda, M., Ito, T., Sugiyama, H., Ishikawa, T. & Madarame, H. (2010). Retrospective study of canine nasal tumor treated with hypofractionated radiotherapy. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73(2), 193-197.
- Mason, S.L., Maddox, T.W., Lillis, S.M. & Blackwood, L. (2013). Late presentation of canine nasal tumours in a UK referral hospital and treatment outcomes. *Journal of Small Animal Practice*, 54(7), 347-353.
- Masserdottii, C. (2006). Architectural patterns in cytology: correlation with histology. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(4), 388-396.
- McCarthy, T.C. (2005). Rhinoscopy: the diagnostic approach to chronic nasal disease. In T.C. McCarthy, *Veterinary Endoscopy for the Small Animal Practitioner*. (pp. 142-200). Missouri: Elsevier.
- McCarthy, T.C. & McDermaid, S.L. (1990). Rhinoscopy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 20, 1265-1290.
- McEntee, M.C. (2004). Neoplasms of the nasal cavity. In L.G. King, *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. (pp.293-301). Missouri: Saunders.
- McEntee, M.C., Page, R.L., Heidner, G.L., Cline, J.M & Thrall, D.E. (1991). A retrospective study of 27 dogs with intranasal neoplasms treated with cobalt radiation. *Veterinary Radiology*, 32(3), 135-139.
- McGhie, J.M., FitzGerald, L. & Hosgood, G. (2015). Angioleiomyosarcoma in the nasal vestibule of a dog: surgical excision via a modified lateral approach. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 51(2). 130-135.
- Mellanby, R.J., Steveson, R.K., Herrtage, M.E., White, R.A. & Dobson, J.M. (2002). Long-term outcome of 56 dogs with nasal tumours treated with four doses of radiation at intervals of seven days. *Veterinary Record*, 151(9), 253-257.
- Meler, E., Dunn M. & Lecuyer, M. (2008). A retrospective study of canine persistente nasal disease: 80 cases (1998-2003). *The Canadian Veterinary Journal*, 49(1), 71-76.
- Miles, M.S., Dhaliwal, R.S., Moore, M.P. & Reed, A.L. (2008). Association of magnetic ressonance imaging findings and histological diagnosis in dogs with nasal disease: 78 cases (2001-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(12), 1844-1849.
- Mohammed, S.I., Bennett, P.F., Craig, B.A., Glickman, N.W., Mutsaers, A.J., Snyder, P.W., Widmer, W.R., DeGortari, A.E., Bonney, P.L. & Knapp, D.W. (2002). Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human Invasive urinary bladder cancer. *Cancer Research*, 62, 356-358
- Morris, J. & Dobson, J. (2001a). Diagnosis and staging. In J. Morris & J. Dobson, *Small Animal Oncology*. (pp. 15-30). Oxford: Blackwell Science.

- Morris, J. & Dobson, J. (2001b). Head and neck. In J. Morris & J. Dobson. *Small Animal Oncology* (pp. 98-104). Oxford: Blackwell Science.
- Morris, J. & Dobson, J. (2001c). Pathogenesis and tumour biology. In J. Morris & J. Dobson, *Small Animal Oncology*. (pp. 4-14). Oxford: Blackwell Science.
- Morris, J.S., Dunn, K.J., Dobson, J.M. & White, R.S. (1996). Radiological assessment of severity of canine nasal tumours and relationship with survival. *Journal of Small Animal Practice*, 37(1), 1-6.
- Morris, J.S., Dunn, K.J., Dobson, J.M. & White, R.S. (1994). Effects of radiotherapy alone and surgery and radiotherapy in survival of dogs with nasal tumours. *Journal of Small Animal Practice*, 35(11), 567-573.
- Morrison, W.B. (2012). Inflammation and cancer: a comparative view. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 18-31.
- Moulton, J.E. (1978). Tumors of the respiratory system. In J.E. Moulton, *Tumors in Domestic Animals* (2nd ed.) (pp.205-216). Los Angeles: University of California Press.
- Murphy, S., Hayes, A., Adams, V., Maglennon, G., Neath, P., Ladlow, J. & Brearley, M.J. (2006). Role of carboplatin in multi-modality treatment of canine tonsillar squamous cell carcinoma - a case series of five dogs. [Abstract]. *Journal of Small Animal Practice*, 47(4), 216-220.
- Murphy, S.M., Lawrence, J.A., Schmiedt, C.W., Davis, K.W., Lee, F.T., Jr, Forrest, L.J. & Bjorling, D.E. (2011). Image-guided transnasal cryoablation of a recurrent nasal adenocarcinoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 52(6). 329-333.
- Mylonakis, M.E., Saridomichelakis, M.N., Lazaridis, V., Leontides, L.S., Kostoulas, P. & Koutinas, A.F. (2008). A retrospective study of 61 cases of spontaneous canine epistaxis (1998 to 2001). *Journal of Small Animal Practice*, 49(4), 191-196.
- Nadeau, M.E., Kitchell, B.E., Rooks, R.L. & LaRue, S.M. (2004). Cobalt radiation with or without low-dose cisplatin for treatment of canine naso-sinus carcinomas. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 45(4), 362-367.
- Naganobu, K., Ogawa, H., Uchida, K., Yamaguchi, R., Ohashi, F., Kubo, K., Aoki, M., Kuwamura, M., Ogawa, Y. & Matsuyama, K. (2000). Mast cell tumor in the nasal cavity of a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 62(9), 1009-1011.
- Nelson, R.W. & Couto, C.G. (2014). Disorders of the nasal cavity: nasal tumors. In R.W. Nelson & C.G. Couto, *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.) (pp.241-242). Missouri: Elsevier.
- Nguyen, S.M., Thamm, D.H., Vail, D.M. & London, C.A. (2013). Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. *Veterinary and Comparative Oncology*. 13(3), 176-183.
- Northrup, N.C., Etue, S.M., Ruslander, D.M., Rassnick, K.M., Hutto, D.L., Bengtson, A., Rand, W. & Moore, A.S. (2001). Retrospective study of orthovoltage radiation therapy for nasal tumors in 42 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(3), 183-189.
- Observatório Nacional das Leishmanioses (ONLEISH). Leishmaniose Canina: Epidemiologia. Acedido em Out. 28, 2016, disponível em: <http://www.onleish.org/index.php?article=25&visual=3>
- Ojeda, J.E., Moroni, M., Mieres, M. & Paredes, E. (2013). Cox-2 expression after chemotherapy in a canine nasal transitional cell carcinoma: a case report. *Veterinarni Medicina*. 58(11), 599-604.
- Osaki, T., Takagi, S., Hoshino, Y., Okumura, M., Kadosawa, T. & Fujinaga, T. (2008). Efficacy of antivasular photodynamic therapy using benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD-MA) in 14 dogs with oral and nasal tumors. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 71(2), 125-132.



- Owen, L.N. (1980a). The TNM system. IN L.N. Owen, *TMN classification of tumours in domestic animals*. (1st ed.) (pp.6-11). Geneva: World Health Organization.
- Owen, L.N. (1980b). Clinical stages (TNM) of canine and feline tumours of the nasal chambers and sinuses. IN L.N. Owen, *TMN classification of tumours in domestic animals*. (1st ed.) (pp.6-11). Geneva: World Health Organization.
- Papazoglou, L.G., Koutinas, A.F., Plevraki, A.G. & Tontis, D. (2001). Primary intranasal transmissible venereal tumour in the dog: a retrospective study of six spontaneous cases. *Journal of Veterinary Medicine: Series A - Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 48(7), 391-400.
- Page, R.L., McEntee, M.C., George, S.L., Williams, P.L., Heidner, G.L., Novotney, C.A., Riviere, J.E., Dewhirst, M.W. & Thrall, D.E. (1993). Pharmacokinetic and phase I evaluation of carboplatin in dogs. [Abstract] *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(4), 235-240.
- Park, R.D., Beck, E.R. & LeCouteur, L.A. (1992). Comparison of computed tomography and radiography for detecting changes induced by malignant nasal neoplasia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 201, 1720-1724.
- Patnaik, A.K., Lieberman, P.H., Erlandson, R.A. & Liu, S.K. (1984) Canine sinonasal skeletal neoplasms: chondrosarcomas and osteosarcomas. *Veterinary Pathology*, 21, 475-482.
- Patnaik, A.K., Lieberman, P.H., Erlandson, R.A., Shaker, E. & Hurvitz, A.I. (1986). Paranasal meningioma in the dog: a clinicopathologic study of ten cases. *Veterinary Pathology*, 23(4), 362-368.
- Petite, A.F. & Dennis, R. (2006). Comparison of radiography and magnetic resonance imaging for evaluating the extent of nasal neoplasia in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 47(9), 529-536.
- Pietra, M., Spinella, G., Pasquali, F., Romagnoli, N., Bettini, G. & Spadari, A. (2010). Clinical findings, rhinoscopy and histological evaluation of 54 dogs with chronic nasal disease. *Journal of Veterinary Science*. 11(3), 249-255.
- Pires, I., Garcia, A., Prada, J. & Queiroga, F.L. (2010). COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumours. [Abstract]. *Journal of Comparative Pathology*, 143(2-3), 142-149.
- Plickert, H.D., Tichy, A. & Hirt, R.A. (2014). Characteristics of canine nasal discharge related to intranasal diseases: a retrospective study of 105 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 55(3), 145-152.
- Powder, S., Rose, M. & Crawford, J. (2006). Radiographic techniques of the nasal cavity and sinuses. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 21(2), 46-54.
- Queiroga, F.L., Alves, A., Pires, I. & Lopes, C. (2007). Expression of COX-1 and COX-2 in canine mammary tumours. *Journal of Comparative Pathology*, 136(2-3), 177-185.
- Rassnick, K.M., Goldkamp, C.E., Erb, H.N., Scrivani, P.V., Njaa, B.L., Gieger, T.L., Turek, M.M., McNiel, E.A., Proulx, D.R., Chun, R., Mauldin, G.E., Philips, B.S. & Kristal, O. (2006). Evaluation of factors associated with survival in dogs with untreated nasal carcinomas: 139 cases (1993-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 229(3), 401-406.
- Rassnick, K.M., Ruslander, D.M., Cotter, S.M., Al-Sarraf, R., Bruyette, D.S., Gamblin, R.M., Meleo, K.A. & Moore, A.S. (2001). Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma: 27 cases (1989-2000). [Abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(9), 1444-1448.
- Rebhun, R.B., Kent, M.S., Borrofska, S.A., Frazier, S., Skorupski, K. & Rodriguez, C.O. (2011). CHOP chemotherapy for the treatment of canine multicentric T-cell lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 9(1), 38-44.

- Reif, J.S., Bruns, C., Lower, K.S. (1998). Cancer of the nasal and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. *American Journal of Epidemiology*, 147(5), 488-492.
- Robat, C., Burton, J., Thamm, D. & Vail, D. (2013). Retrospective evaluation of doxorubicin-piroxicam combination for the treatment of transitional cell carcinoma in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 54(2), 67-74.
- Rosenfelt, A.J. & Dial, S.M. (2010). Obtaining samples from different body systems and evaluating cytology. In A.J. Rosenfelt & S.M. Dial, *Clinical Pathology for the Vet Team*. (pp.193-205). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Russo, M., Lamb, C.R. & Jakovljevic, S. (2000). Distinguishing rhinitis and nasal neoplasia by radiography. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 41(2):118-124.
- Saito, T., Tamura, D. & Asano, R. (2014). Usefulness of selective COX-2 inhibitors as therapeutic agents against canine mammary tumors. *Oncology Reports*, 31, 1637-1644.
- Sako, T., Shimoyama, Y., Akihara, Y., Ohmachi, T., Yamashita, K., Kadosawa, T., Nakade, T., Uchida, E., Okamoto, M., Hirayama, K. & Taniyama, H. (2005). Neuroendocrine carcinoma in the nasal cavity of ten dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 133, 155-163.
- Saunders, J.H., Bree, H.V., Gielen, I. & Rooster, H. (2003). Diagnostic value of computed tomography in dogs with chronic nasal disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44(4), 409-413.
- Saylor, D.K. & Williams, J.E. (2011). Rhinoscopy. In T.R. Tams & C.A. Rawlings, *Small Animal Endoscopy*, (3rd ed.). (pp.563-585). Missouri: Elsevier
- Schwarz, T., Sullivan, M. & Hartung, K. (2000). Radiographic detection of defects of the nasal boundaries. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 41(3), 226-230.
- Skorupski, K.A., Uhl, J.M., Szivek, A., Allstadt Frazier, S.D., Rebhun, R.B. & Rodriguez, C.O. Jr. (2016). Carboplatin versus alternating carboplatin and doxorubicin for the adjuvant treatment of canine appendicular osteosarcoma: a randomized, phase III trial. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(1), 81-87.
- Selmic, L.E., Burton, J.H., Thamm, D.H., Withrow, S.J. & Lana, S.E. (2014). Comparison of carboplatin and doxorubicin-based chemotherapy protocols in 470 dogs after amputation for treatment of appendicular osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 554-563.
- Selting, K.A., Powers, B.E., Thompson, L.J., Mittleman, E., Tyler, J.W., Lafferty, M.H. & Withrow, S.J. (2005). Outcome of dogs with high-grade soft tissue sarcomas treated with and without adjuvant doxorubicin chemotherapy: 39 cases (1996-2004). [Abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(9), 1442-1448.
- Sisson, S. (1986). Osteologia do carnívoro - parte I - cão: crânio. In R., Getty, *Sisson e Grossman Anatomia dos Animais Domésticos*. (5ª Ed.). (pp. 1377-1391). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Sones, E., Smith, A., Schleis, S., Brawner, W., Almond, G., Taylor, K., Haney, S., Wypij, J., Keyerleber, M., Arthur, J., Hamilton, T., Lawrence, J., Gieger, T., Sellon, R. & Wright, Z. (2013). Survival times for canine intranasal sarcomas treated with radiation therapy: 86 cases (1996-2011). *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 54(2), 194-201.
- Sorenmo, K.U., Goldschmidt, M.H., Shofer, F.S., Goldkamp, C. & Ferracone, J. (2004). Evaluation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 expression and the effect of cyclooxygenase inhibitors in canine prostatic carcinoma. *Veterinary & Comparative Oncology*, 2(1), 13-23.
- Skorupski, K.A., Uhl, J.M., Szivek, A., Allstadt-Frazier, S.D., Rebhun, R.B., Rodriguez Jr, C.O. (2013). Carboplatin versus alternating carboplatin and doxorubicin for the adjuvant treatment of canine appendicular osteosarcoma: a randomized, phase III trial [Abstract]. *Veterinary and*

- Strasser, J.L. & Hawkins, E.C. (2005). Clinical features of epistaxis in dogs: a retrospective study of 35 cases (1999–2002). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 41(3), 179-184.
- Stunzi, H. & Hauser, B. (1976) XX. Tumours of the nasal cavity. *Bulletin of the World Health Organization*. 53(2-3), 257-263.
- Sullivan, M. (1987). Rhinoscopy: a diagnostic aid? *Journal of Small Animal Practice*. 28:839-844.
- Sullivan, M., Lee, R. & Skae, A. (1987). The radiological features of sixty cases of intra-nasal neoplasia in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. 28:575-586.
- Tan-Coleman, B., Lyons, J., Lewis, J., Rosenberg, M & Ruiz, A. (2013). Prospective evaluation of a 5 × 4 Gy prescription for palliation of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 54(1), 89-92.
- Tanaka, T. (2013). Introduction for inflammation and cancer. *Seminars in Immunopathology*, 35(2), 121-122.
- Tasker, S., Knottenbelt, C.M., Munro, E.C., Stonehewer, J., Simpson, J.W. & Mackin, A.J. (1999). Aetiology and diagnosis of persistente nasal disease in the dog: a retrospective study of 42 cases. *Journal of Small Animal Practice*. 40(10), 473-478.
- Théon, A.P., Madewell, B.R., Harb, M.F. & Dungworth, D.L. (1993). Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 202, 1469-1475.
- Thompson, J.P., Ackerman, N., Bellah, J.R., Beale, B.S. & Ellison G.W. (1992). 192iridium brachytherapy, using an intracavitary afterload device, for treatment of intranasal neoplasms in dogs [Abstract]. *American Journal of Veterinary Research*, 53(4), 617-622.
- Thrall, D.E. & Harvey, C.E. (1983). Radiotherapy of malignant nasal tumors in 21 dogs [Abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 183(6), 663-666.
- Thrall, D.E., Heidner, G.L., Novotney, C.A., McEntee, M.C. & Page, R.L. (1993a). Failure patterns following cobalt irradiation in dogs with nasal carcinoma. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 34(2), 126-133.
- Thrall, D.E., McEntee, M.C., Novotney, C., Hauck, M.L., Page, R.L. (1993b). A boost technique for irradiation of malignant canine nasal tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 34(4), 295-300.
- Thrall, D.E., Robertson, I.A., Mcleod, D.A., Heidner, G.L., Hoopes, P.J. & Page, R.L. (1989). A comparison of radiographic and computed tomographic findings in 31 dogs with malignant nasal cavity tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 30(2), 59-66.
- Turek, M.M. (2008). Tumors of the respiratory system. In D.J. Argyle, M.J. Brearley & M.M. Turek, *Decison Making in Small Animal Oncology* (pp. 239-244). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Turek, M.M. & Lana, S.E. (2013). Nasosinal tumors. In S.J. Withrow, D.M. Vail & R.L. Page, *Whitrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5<sup>th</sup> ed.) (pp.435-446). Missouri: Saunders.
- UICC: Internacional Union Against Cancer (2014). *TNM history, evolution and milestones*. Acedido em Abr. 20, 2015, disponível em: [www.uicc.org/sites/main/files/private/History\\_Evolution\\_milestones\\_0.pdf](http://www.uicc.org/sites/main/files/private/History_Evolution_milestones_0.pdf)
- Vaudaux, C., Schneider U. & Kaser-Hotz, B. (2007). Potencial for intensity-modulated radiation therapy to permit dose escalation for canine nasal cancer. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 48(5), 475-481.

- Vanherberghen, M., Day, M.J., Delvaux, F., Gabriel, A., Clercx, C. & Peeters, D. (2009). An immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate associated with nasal carcinoma in dogs and cats. *Journal of Comparative Pathology*, 141(1), 17-26.
- Vet Cancer Society (2015). *Radiation Oncology Facilities*. Acedido em Nov. 6, 2015, disponível em: <http://www.vetcancersociety.org/members/files/2015/02/radiation-facilities.pdf>
- Vos, J.P., Burm, A.G., Focker, A.P., Boschloo, H., Karsijns, M. & van der Waal, I. (2005). Piroxicam and carboplatin as a combination treatment of canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma: a pilot study and a literature review of a canine model of human head and neck squamous cell carcinoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 3(1), 16-24.
- Vos, J., Vega, S.R., Noorman, E., & Vos, P. (2011). Primary frontal sinus sqamous cell carcinoma in three dogs treated with piroxicam combined with carboplatin or toceranib. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 206-213.
- Wiley, J.L., Rook, K.A., Clifford, C.A., Gregor, T.P. & Sorenmo, K.U. (2010). Efficacy of doxorubicin-based chemotherapy for non-resectable canine subcutaneous haemangiosarcoma. [Abstract]. *Veterinary and Comparative Oncology*, 8(3), 221-233.
- Wilson, R.B. & Bronstad, D.C. (1983). Hypercalcemia associated with nasal adenocarcinoma in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 182(11), 1246-1247.
- Withers, S.S., Kass, P.H., Rodriguez, C.O., Skorupski, K.A., O'Brien, D., Guerrero, T.A., Sein, K.D. & Rebhun, R.B. (2014). Fasting reduces the incidence of delayed-type vomiting associated with doxorubicin treatment in dogs with lymphoma. *Translational Oncology*, 7(3), 377-383.
- Wolfesberger, B., Walter, I., Thalhammer, J.G. & Egerbacher, M. (2006). Antineoplastic effect of cyclooxygenase inhibitor meloxicam on canine osteossarcoma cells. *Research in Veterinary Science*, 80(3), 308-316.
- Wouda, R.M., Borrego, J., Keuler, N.S. & Stein, T. (2016). Evaluation of adjuvant carboplatin chemotherapy in the management of surgically excised anal sac apocrine gland adenocarcinoma in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(1), 67-80.
- Xu, L., Stevens, J., Hilton, M.B., Seaman, S., Conrads, P.T., Veenstra, T.D., Logsdon, D., Morris, H., Swing, D.A., Patel, N.L., Kalen, J., Haines, D.C., Zudaire, E. & St. Croix B. (2014). COX-2 inhibition potentiates antiangiogenic cancer therapy and prevents metastasis in preclinical models. *Science Translational Medicine*, 6(242), 242-284.
- Yoon, J.H., Feeney, D.A., Jessen, C.R. & Walter, P.A. (2008). External-beam Co-60 radiotherapy for canine nasal tumors: a comparison of survival by treatment protocol. *Research in Veterinary Science*, 84(1), 140-149.